

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

Josip Podobnik

**Povezanost polimorfizma gena za katehol-o-  
metil-transferazu i monoaminooksidazu tipa B i  
aktivnosti trombocitne monoaminooksidaze s  
agresivnim ponašanjem i psihopatološkim  
osobinama adolescenata u odgojnim domovima**

DISERTACIJA



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

Josip Podobnik

**Povezanost polimorfizma gena za katehol-o-  
metil-transferazu i monoaminooksidazu tipa B i  
aktivnosti trombocitne monoaminooksidaze s  
agresivnim ponašanjem i psihopatološkim  
osobinama adolescenata u odgojnim domovima**

DISERTACIJA

Zagreb, 2017.

Disertacija je izrađena na Institutu Ruđer Bošković, u Laboratoriju za molekularnu neuropsihijatriju, Zavoda za molekularnu medicinu, te u odgojnim ustanovama.

Voditelji rada: prof.dr.sc. Nela Pivac, znanstvena savjetnica u trajnom zvanju na Institutu Ruđer Bošković i izvanredna profesorica Sveučilišta u Osijeku i prof.dr.sc. Darko Marčinko, izvanredni profesor psihijatrije Medicinskog fakulteta u Zagrebu

## SADRŽAJ

<b>1.UVOD</b> .....	1
Poremećaj ponašanja.....	3
1.1. KATEGORIJE POREMEĆAJA PONAŠANJA –DSM-IV vs. MKB-10.....	4
Epidemiologija.....	8
Terapija.....	9
Klinička farmakoterapijska praksa u djece.....	10
Multimodalna intervencija.....	12
1.1.1. KATEGORIJE POREMEĆAJA PONAŠANJA –IZMJENE U DSM-V.....	12
1.1.2. NEUROPSIHOLOŠKI KORELATI NASILNIČKOG PONAŠANJA/POREMEĆAJA LIČNOSTI.....	15
Strukturalna i funkcionalna neuropatologija nasilnosti: disfunkcija frontalnog režnja.....	16
Neuropsihološka oštećenja i kognitivna disfunkcionalnost u nasilnosti.....	18
Impulzivnost kao fenotipsko obilježje agresivnosti.....	20
Suicidalnost i nasilničko ponašanje .....	23
Projektivne rizične varijable u adolescenciji za kasnije delikventno ponašanje.....	23
Psihodinamika nasilničkog ponašanja.....	24
Patološki i maligni narcizam.....	25
Forenzičke implikacije.....	25
Poremećaji ličnosti s forenzičkog aspekta.....	27
1.2. NEUROBIOLOGIJA AGRESIVNOG PONAŠANJA.....	30
1.2.1. KATEHOLAMINI I SEROTONIN.....	30
1.2.2. SINTEZA KATEHOLAMINA.....	31
1.2.3. RAZGRADNJA KATEHOLAMINA.....	32
1.2.4. FUNKCIJA KATEHOLAMINA.....	34

1.2.5. SMJEŠTAJ KATEHOLAMINA.....	35
1.2.6. MONOAMINI I AGRESIJA.....	36
1.2.7. SEROTONIN -SINTEZA I RAZGRADNJA.....	38
1.2.8. SEROTONIN U TROMBOCITIMA.....	39
1.2.9. SEROTONIN I AGRESIJA.....	40
1.3. MONOAMINOOKSIDAZA.....	42
1.3.1. MAO-A i MAO-B.....	42
1.3.2. FUNKCIJE MAO.....	43
1.3.3. SMJEŠTAJ MAO.....	44
1.3.4. MAO INHIBITORI.....	45
1.3.5. MAO I PUŠENJE.....	46
1.3.6. AKTIVNOST TROMBOCITNE MAO-B I POREMEĆAJ PONAŠANJA.....	46
1.4. KATEHOL-O-METIL TRANSFERAZA (COMT).....	49
COMT inhibitori.....	51
1.5. GENI ZA COMT i MAO i AGRESIJA.....	52
MAO-B intron-13 polimorfizam i agresija.....	54
Gen za katehol-O-metiltransferazu (COMT) i agresija/poremećaj ophođenja.....	55
Toničko-fazička dopaminska hipoteza.....	60
<b>2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>64</b>
2.1. HIPOTEZA.....	64
<b>3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>65</b>
3.1. Opći cilj.....	65
3.2. Specifični ciljevi.....	65

<b>4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA</b> .....	66
4.1. ISPITANICI.....	66
4.2. PSIHOMETRIJSKI INSTRUMENTI.....	67
4.2.1. Skala otvorene agresivnosti - modificirana verzija (OAS-M).....	68
4.2.2. Kutcherova ocjenska ljestvica depresivnosti adolescenata (KADS-6).....	68
4.2.3. Hare strukturirani ocjenski upitnik za psihopatiju – verzija za mladež (PCL-YV).....	69
4.2.4. Strukturirani upitnik provjere ponašanja u djetinjstvu (CBCL).....	70
4.2.5. Upitnik za mjerenje agresivnosti AG-87.....	71
4.3. PRIDRŽAVANJE ETIČKIH NAČELA.....	72
4.4. OBRADA UZORAKA KRVI.....	72
4.4.1. IZDVAJANJE GENOMSKE DNA IZ KRVI METODOM ISOLJAVANJA.....	73
4.4.2. GENOTIPIZACIJA S OBZIROM NA POLIMORFIZME GENA COMT I MAO-B.....	74
4.4.3. ODREĐIVANJE AKTIVNOSTI TROMBOCITNE MONOAMINOOKSIDAZE TIPA B (MAO-B).....	75
4.4.4. ODREĐIVANJE UKUPNIH PROTEINA U TALOGU.....	76
4. 5. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....	77
<b>5. REZULTATI</b> .....	78
5.1. Demografski podatci.....	78
5.2. AKTIVNOST TROMBOCITNE MONOAMINOOKSIDAZE TIPA B (MAO-B).....	81
5.2.1. Aktivnost trombocitne monoaminoooksidaze tipa B i dijagnoza poremećaja ophođenja.....	81
5.2.2. Aktivnost trombocitne monoaminoooksidaze tipa B i psihosocijalne značajke ispitanika.....	83
5.2.3. Aktivnost trombocitne monoaminoooksidaze tipa B i disocijalno ponašanje.....	86

5.2.4. Aktivnost trombocitne monoaminooksidaze tipa B i agitacija.....	89
5.3. POLIMORFIZAM A/G (rs1799836) U PONAVLJAJUĆOJ REGIJI 13. INTRONA GENA ZA MONOAMINOOKSIDAZU TIPA B (MAO-B).....	90
5.3.1. Polimorfizam u ponavljajućoj regiji 13. introna gena za monoaminooksidazu tipa B i dijagnoza poremećaja ophođenja.....	90
5.3.2. Polimorfizam u ponavljajućoj regiji 13. introna gena za monoaminooksidazu tipa B i psihosocijalne značajke ispitanika.....	92
5.3.3. Polimorfizam u ponavljajućoj regiji 13. introna gena za monoaminooksidazu tipa B i disocijalno ponašanje.....	94
5.3.4. Polimorfizam u ponavljajućoj regiji 13. introna gena za monoaminooksidazu tipa B i agitacija.....	97
5.3.5. Polimorfizam u ponavljajućoj regiji 13. introna gena za monoaminooksidazu tipa B i aktivnost trombocitne monoaminooksidaze tipa B.....	98
5.4. POLIMORFIZAM Val <sup>108/158</sup> Met (rs4680) GENA ZA KATEHOL-O-METIL TRANSFERAZU (COMT).....	99
5.4.1. Polimorfizam Val <sup>108/158</sup> Met gena za katehol-O-metiltransferazu i dijagnoza poremećaja ophođenja.....	100
5.4.2. Polimorfizam Val <sup>108/158</sup> Met gena za katehol-O-metiltransferazu i psihosocijalne značajke ispitanika.....	103
5.4.3. Polimorfizam Val <sup>108/158</sup> Met gena za katehol-O-metiltransferazu i disocijalno ponašanje.....	104
5.4.4. Polimorfizam g Val <sup>108/158</sup> Met gena za katehol-O-metiltransferazu i agitacija.....	107
<b>6. RASPRAVA.....</b>	<b>110</b>
6.1. BROJ BODOVA NA SKALAMA AG-87, OAS-M, PCL-YV, CBCL, KADS-6 KOD ISPITANIKA S BLAŽIM I SREDNJE IZRAŽENIM OBLIKOM POREMEĆAJA OPHOĐENJA TE NA ONE S TEŽIM OBLIKOM POREMEĆAJA OPHOĐENJA.....	111

6.2. RAZLIKE U AKTIVNOSTI TROMBOCITNE MAO-B IZMEĐU ISPITANIKA S OBZIROM NA DIJAGNOZU POREMEĆAJA OPHOĐENJA.....	114
6.3. RAZLIKE U AKTIVNOSTI TROMBOCITNE MAO-B IZMEĐU ISPITANIKA S OBZIROM NA TIP SOCIJALNO-ODGOJNE MJERE, VRSTU KAZNENOG DJELA I POSTOJANJE AGITACIJE.....	116
6.4. AKTIVNOST TROMBOCITNE MAO-B I DISOCIJALNA OBILJEŽJA ISPITANIKA.....	122
6.5. MAO-B INTRON 13 G/A POLIMORFIZAM (rs1799836).....	126
6.6. FREKVENCIJA A I G ALELA U PONAVLJAJUĆOJ REGIJI 13. INTRONA GENA ZA MAOB U ISPITANIKA S POREMEĆAJEM OPHOĐENJA, PODIJELJENIH OBZIROM NA INTEZITET DELIKVENTNOG PONAŠANJA, TIP SOCIJALNO-ODGOJNE MJERE, VRSTU KAZNENOG DJELA, POSTOJANJE AGITACIJE ILI DISOCIJALNE ZNAČAJKE.....	127
6.7. POLIMORFIZAM Val <sup>108/158</sup> Met GENA ZA KATEHOL-O-METILTRANSFERAZU.....	131
6.8. FREKVENCIJA GENOTIPOVA (MET/MET), AG (MET/VAL) I GG (VAL/VAL) I ALELA A (MET) I G (VAL) Val108/158Met GENA ZA KATEHOL-O-METILTRANSFERAZU U ISPITANIKA S POREMEĆAJEM OPHOĐENJA, PODIJELJENIH OBZIROM NA INTEZITET DELIKVENTNOG PONAŠANJA, TIP SOCIJALNO-ODGOJNE MJERE, VRSTU KAZNENOG DJELA, POSTOJANJE AGITACIJE ILI DISOCIJALNE ZNAČAJKE.....	131
6.9. PRAKTIČNA VRIJEDNOST REZULTATA ISTRAŽIVANJA.....	140
<b>7. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>142</b>
<b>8. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>143</b>
<b>9. SAŽETAK.....</b>	<b>145</b>
<b>10. POPIS LITERATURE.....</b>	<b>149</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>185</b>
<b>12. PRILOZI.....</b>	<b>187</b>



## POPIS OZNAKA I KRATICA

SŽS - središnji živčani sustav

MKB-10 - međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija

DSM-IV - dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, četvrto izdanje

ADHD - poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću

PCL - Hare strukturirani ocjenski upitnik za psihopatiju

SIPUS - selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina (eng. SSRI)

PTSP - posttraumatski stresni poremećaj

AACAP - Američka udruga za dječju i adolescentnu psihijatriju

DSM-5 - dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, peta revizija

DSM-IV-TR - dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, revidirano četvrto izdanje

NIMH - Američki nacionalni institutu za mentalno zdravlje

APA - Američka psihijatrijska udruga

RdoC - istraživački kriteriji domena

ODD - prkosljivost ili opozicijski poremećaj (eng. Oppositional Defiant Disorder )

CD - poremećaj ophođenja (eng. Conduct Disorder)

CU – emocionalna tvrdoća (eng. Callous and Unemotional)

PCL-YV - Hare strukturirani ocjenski upitnik za psihopatiju, verzija za mladež

DNK - deoksiribonukleinska kiselina

PFC - prefrontalni korteks

PET - pozitronska emisijska tomografija

SPECT - jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija

MRI - magnetna rezonancija

WCTS - Wisconsin test sortiranja karata

BIS - Barratt-ova skala impulzivnosti

OR - omjer izgleda (eng. Odd Ratio)

AOR - prilagođeni omjer izgleda (eng. Adjusted Odd Ratio)

BAP - bipolarni afektivni poremećaj

KSP - Karolinska skala osobnosti

L-DOPA - L-3,4-dihidroksifenilalanin

DBH - dopamin beta-hidroksilaza

PLP - piridoksal 5-fosfat

MAO-A - monoaminooksidaza tipa A

MAO-B - monoaminooksidaza tipa B

COMT- katehol-O-metil transferaza

AADC - dekarboksilaza aromatskih L-amino kiselina

PNMT - feniletanolamin N-metiltransferaza

DHPG - dihidroksifenilglikol

DOPAC - dihidroksifeniloctena kiselina

DHMA - dihidroksimandelična kiselina

DOPET - dihidroksifeniletanol

MOPET - metoksihidroksifeniletanol

HVA - homovanilična kiselina

MHPG - metoksihidroksifenilglikol

VMA - vanilmandelična kiselina

NMN - normetanefrin  
MN - metanefrin  
3-MT - 3-metoksi-4-hidroksifentilamin  
ADH - alkohol dehidrogenaza  
 $\alpha$ 1 – adrenergički receptor  $\alpha$ 1  
 $\alpha$ 2 - adrenergički receptor  $\alpha$ 2  
 $\beta$ 1 - adrenergički receptor  $\beta$ 1  
 $\beta$ 2 - adrenergički receptor  $\beta$ 2  
G protein - gvanin nukleotid vezujući protein  
cAMP - ciklički 3',5'-adenozin monofosfat  
 $\beta$ 3 - adrenergički receptor  $\beta$ 3  
Gs - stimulacijski G protein  
Gi - inhibicijski G protein  
HHN - os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda  
5-HT - 5-hidroksitriptamin (serotonin)  
5-HT1 - serotonininski receptor 1  
5-HT1A - serotonininski receptor 1A  
5-HT1B - serotonininski receptor 1B  
5-HT1D - serotonininski receptor 1D  
5-HT1E - serotonininski receptor 1E  
5-HT1F - serotonininski receptor 1F  
5-HT2 - serotonininski receptor 2  
5-HT2A - serotonininski receptor 2A  
5-HT2B - serotonininski receptor 2B  
5-HT2C - serotonininski receptor 2C  
5-HT3 - serotonininski receptor 3  
5-HT3A - serotonininski receptor 3A  
5-HT3B - serotonininski receptor 3B  
5-HT4 - serotonininski receptor 4  
5-HT5 - serotonininski receptor 5  
5-HT6 - serotonininski receptor 6  
5-HT7 - serotonininski receptor 7  
TPH - triptofan hidroksilaza  
TPH1 - triptofan hidroksilaza 1  
TPH2 - triptofan hidroksilaza 2  
5-HIAA - 5-hidroksiindoloctena kiselina  
5-HTT ili SERT - serotonininski transporter  
T102C - polimorfizam jednog nukleotida T>C na prvom egzonu 5-HT2A gena  
A1438G - polimorfizam jednog nukleotida G>A u promotorskoj regiji 5-HT2A gena  
His452Tyr - polimorfizam jednog nukleotida C>T na trećem egzonu 5-HT2A gena s  
posljedičnom zamjenom aminokiseline histidin (His) aminokiselinom tirozin (Tyr)  
5-HTTLPR - polimorfna regija vezana za promotor gena serotoniniskog transportera  
L-alel - alel sa 16 ponavljajućih jedinica u promotorskoj regiji gena 5-HTT (dugi)  
S-alel - alel sa 14 ponavljajućih jedinica u promotorskoj regiji gena 5-HTT (kratki)  
FAD - flavin adenin dinukleotid  
Cys - cistein

Lys - lizin  
Trp - triptofan  
Tyr - tirozin  
Glu - glutaminska kiselina  
Thr - treonin  
RIMA - reverzibilni i selektivni MAO-A inhibitori  
Ado-Met - S-adenozil-L-metionin  
S-COMT - citosolni COMT  
MB-COMT - COMT vezan za membranu  
VNTR - varijabilni broj uzastopnih ponavljanja (engl. variable number tandem repeats)  
MAOA-uVNTR - varijabilni broj uzastopnih ponavljanja uzvodno u promotorskoj regiji MAOA gena  
MAOA-L - MAOA gen povezan s nižom ekspresijom enzima  
Xp - kraći krak X-kromosoma  
SNP - polimorfizam jednog nukleotida (engl. single nucleotide polymorphism)  
G/A - zamjena gvanina adeninom  
MPQ - Multidimenzijnski upitnik ličnosti (eng. Multidimensional Personality Questionnaire)  
COMT Val<sup>108/158</sup>Met – funkcionalni polimorfizam gena COMT na kodonu 108/158 (S-COMT/MB-COMT) s posljedičnom zamjenom aminokiseline valin (Val) aminokiselinom metionin (Met)  
Val - valin  
Met – metionin  
COMT Ala72Ser – funkcionalni polimorfizam gena COMT na kodonu 22/72 (S-COMT/MB-COMT) s posljedičnom zamjenom aminokiseline alanin (Ala) aminokiselinom serin (Ser)  
mRNA - informacijska ribonukleinska kiselina  
P2 – promotorska regija za prepisivanje duljeg transkripta COMT  
PANSS - ocjenska ljestvica pozitivnih i negativnih sindroma (eng. Positive and Negative Syndrome Scale)  
D1 - dopaminski receptor tip 1  
D2 - dopaminski receptor tip 2  
DAT- dopaminski transporter  
OAS-M - skala otvorene agresivnosti - modificirana verzija (eng. Overt Aggression Scale-Modified)  
KADS-6 – Kutcher-ova ocjenska ljestvica depresivnosti od šest čestica (eng. Kutcher Adolescent Depression Scale)  
PCL-YV - Hare strukturirani ocjenski upitnik za psihopatiju - verzija za mladež (eng. Hare Psychopathy Checklist: Youth Version)  
CBCL - strukturirani upitnik provjere ponašanja u djetinjstvu (eng. Child Behavior Checklist)  
AG-87 - Upitnik za mjerenje agresivnosti  
ROC - grafički prikaz utjecaja variranja pragova normalnih vrijednosti na osjetljivost i specifičnost testa (eng. receiver operating characteristic curve)  
BDI – Beckov-a skala za depresiju (eng. Beck depression inventory)  
MINI - kratki dijagnostički neuropsihijatrijski intervju (eng. Mini International Neuropsychiatric Interview)  
IRR - pouzdanost između ocjenjivača (eng. inter-rater reliability)  
VM - manifestna verbalna agresivnost upitnika AG-87

FM - manifestna fizička agresivnost upitnika AG-87

VL - latentna verbalna agresivnost upitnika AG-87

FL – latentna fizička agresivnost upitnika AG-87

CSF – cerebro-spinalna tekućina

F1, F2, F3, F4 – faktor 1, 2, 3, 4 Hare strukturiranog ocjenskog upitnika za psihopatiju

IN – indirektna agresivnost upitnika AG-87

CACG – haplotip citozin-adenin-citozin-gvanin

STAXI - Upitnik ljutnje kao stanja i kao osobine ličnosti (eng. State-Trait Anger Expression Inventory)

OAS 4 – faktor 4 skale otvorene agresivnosti

## ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc. Neli Pivac, koja me je potaknula na izradu disertacije i bez čijeg stalnog vođenja ne bih uspio.

Zahvaljujem se svom sumentoru prof.dr.sc. Darku Marčinku na potpori da ustrajem, upućivanju na psihološku sastavnicu teme i ohrabrivanju u davanju vlastitih interpretacija rezultata.

Pri izradi i obradi statističkih podataka zahvaljujem se dr.sc. Matei Nikolac Perković i svim suradnicima u Laboratoriju za molekularnu neuropsihijatriju Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu.

Zahvaljujem suradnicima u istraživanju prof. psih. Meliti Čusek i prof. psih. Draženu Klariću pri psihometrijskom dijelu istraživanja i logističkoj potpori u odgojnim ustanovama, te svim djelatnicima odgojnih ustanova koji su pomogli da se istraživanje realizira.

Zahvaljujem se pomoćnici ministrice Maji Sporiš Ministarstva socijalne politike i mladih, te ravnateljici Uprave za socijalnu skrb Tatjani Katkić Stanić Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi, bez čijih suglasnosti za provođenje istraživanja, što su proizašle iz dubokog razumijevanja važnosti znanstvenog rada u području skrbi za mladež, ovu disertaciju ne bi bilo moguće realizirati.

Josip Podobnik

Zagreb, 20. studenog 2017.

## 1. UVOD

Sklonost nasilju ili disocijalno ponašanje može se naslijediti jer su osobine bešćutnosti i određene emocionalne tuposti nasljedne. Pokazano je da adolescenti i svoje i tuđe delikventno ponašanje pripisuju više situacijskim nego dispozicijskim uzrocima (1). Kako bi se poboljšala terapija takvih osoba, potrebno je stvoriti institucijske uvjete u kojima bi se provodili specifični terapijski pristupi. Pronađeno je da maloljetnici, koji se nalaze u tretmanu državne skrbi, mogu biti vrlo vrijedan i koristan izvor podataka o razlozima i uzrocima delikventnog ponašanja (2). Psihopatski pojedinci postoje u svakom društvu, pa ih je zbog toga bitno odvojiti od drugih skupina mladeži koje pokazuju agresivno/nasilno ponašanje. Studije forenzičnih pacijenata su pokazale postojanje određenih bioloških pokazatelja ili markera (biomarkera) koji upućuju na potencijalnu sklonost kriminalitetu (3,4,5,6). Jedan dio nalaza upućuje na psihopatske značajke ličnosti kao potencijalni rizični čimbenik za recidivizam nelegalnog ponašanja (7). Djeca i mladež s psihopatskim značajkama rezistentna su na standardne psihosocijalne terapijske programe, za razliku od onih s agresivnim/disocijalnim ponašanjem, koje je povezano uz diskretna oštećenja određenih dijelova središnjeg živčanog sustava (SŽS-a), afektivne poremećaje ili poremećaje ponašanja/ličnosti s predominantno reaktivnom agresivnošću. Reaktivna agresivnost uključuje impulzivnu agresivnost na percipiranu ugrozu i agresivnost temeljenu na duljoj frustraciji, dok se instrumentalna agresivnost, koju karakterizira planiranost usmjerenu prema izvlačenju koristi, vezuje uz značajke emocionalne bešćutnosti (psihopatski tip), kao i sa sadističkim značajkama ličnosti (8,9).

Pretpostavlja se da je antisocijalno ponašanje uz nazočnost znakova emocionalne neosjetljivosti na druge, dijelom razvojnog, a dijelom nasljednog karaktera (10). Čimbenici iz okoline su važni za razvoj disocijalnog ponašanja, i pokazano je da izloženost zlostavljanju povećava sklonost impulzivnom i neodgovornom ponašanju, ali ne utječe na srž emocionalnog problema osoba s antisocijalnim poremećajem ličnosti, a to je njihova bešćutnost (11). Neadekvatno roditeljstvo i traumatična iskustva u djetinjstvu povećavaju emocionalnu reaktivnost na averzivne podražaje, dok je obilježje psihopatije smanjenje, a ne povećanje odgovora pojedinca na percepciju prijetećih događaja (12). Postoje tri prediktivna čimbenika za pojavu delikventnog ponašanja kod mladih: slaba samokontrola, antisocijalni stavovi i antisocijalne veze (13). Zapaženo je da su pojedinci, koji su doživjeli perinatalnu traumu, skloni

razvijanju poremećaja ponašanja u djetinjstvu i općenito disocijalnog ponašanja. Nije poznato koliko je taj sindrom disocijalnog ponašanja uzročno povezan s psihopatskim značajkama (14).

U slučaju antisocijalnog poremećaja, mnoge su se psihološke tehnike pokazale u određenoj mjeri (25% do 62%) učinkovite. Literaturni nalazi upućuju da se za probleme agresivnog ponašanja u djece ili adolescenata vezanog za impulzivnost i autoagresivnost sve češće propisuju antipsihotici kao lijekovi izbora (15,16). Međutim, kod pacijenata s psihopatskim obilježjima do sada nema uspješnih terapijskih postupaka i radi toga je važno rano otkrivanje takvih osoba i prevencija njihova disocijalnog ponašanja.

Nacionalne su strategije vezane za tretman mentalnih problema djece i adolescenata usmjerene na prevenciju mentalnih poremećaja i ranu identifikaciju i intervenciju, prvenstveno u lokalnom okruženju (17). Nedavna je britanska studija uputila da kognitivno-bihevioralna terapija nije učinkovita u liječenju i smanjenju depresivnosti u lokalnim školskim sredinama (18). Međutim, za ranu detekciju nasilnog ponašanja i disocijalnog razvoja ličnosti, preporuča se lokalni pristup sveobuhvatnom tretiranju mentalnih teškoća unutar centara za odgoj i obrazovanje, budući da se izbjegava stigmatizacija, jer je problematično ponašanje već drugdje detektirano (i procesuirano). Mentalni problemi (poremećaji ponašanja i poremećaji ličnosti) su povezani s velikim financijskim troškovima u EU i svijetu, te uključuju troškove nastale zbog nasilničkog ponašanja (u materijalnom i u ljudskom smislu), zbog preranih smrti i invaliditeta, te zbog negativnih reperkusija na razvoj djece i funkcioniranje obitelji (19). Oko  $\frac{3}{4}$  mentalnih poremećaja u odrasloj dobi nastavljaju se kao produžetak juvenilnih poremećaja, 50% od kojih se mogu dijagnosticirati već prije 15. godine (20). Ako se ne postavi učinkovit multisektorski program tretmana, ti poremećaji dovode do teških socijalno-ekonomsko-penalnih problema u adolescenciji i odrasloj dobi, koji su vezani za kriminalitet, nezaposlenost, suicidalnost i druge poremećaje (21,22). Rana intervencija i prevencija poremećaja ponašanja se odnose na dječju i adolescentnu dob, a kako centri za odgoj djece i mladeži imaju koncentriranu rizičnu populaciju, ti centri predstavljaju prvi cilj za provedbu sveobuhvatnih dijagnostičkih i terapijskih strategija (23). Poremećaj ponašanja i poremećaji ličnosti s disocijalnim aspektom su za društvo najskuplji mentalni poremećaji i problemi i radi toga je važna rana detekcija i intervencija, te sveobuhvatni probir i liječenje, koji bi bili povezani s najmanjom stigmom (24). Kao dio prevencije bilo bi potrebno odrediti standardne psihometrijske ljestvice. Trošak primjene odabranih instrumenata bi bio mali, dok odabrane kliničke ljestvice mogu u odgojnim centrima primijeniti kompetentni

profesionalci. Osim toga, testiranje se može evaluirati i pratiti longitudinalno i takvi bi rezultati pridonijeli podizanju stručnosti i multidisciplinarnoj suradnji i općoj kvaliteti tretmana u odgojnim ustanovama za mladež.

### **Poremećaj ponašanja**

Ovaj se sindrom u kliničkom žargonu naziva općim terminom smetnje ponašanja, međutim to je za kliničku praksu previše neodređen termin, da bi se na njemu mogli temeljiti dijagnostički i terapijski postupci. Područje poremećaja ponašanja toliko je široko da ono može uključiti gotovo cijelu psihopatologiju djetinjstva i adolescencije, a u užem smislu njegovo kliničko značenje određuju reakcije okoline prema ponašanju djeteta ili adolescenta. Zbog tog sindroma se najčešće traže konzultacije i intervencije dječjeg i adolescentnog psihijatra. U tom kontekstu se kliničaru od strane roditelja, odgajatelja ili profesora najčešće navode sljedeći simptomi prilikom dovođenja djeteta ili adolescenta: neopravdani izostanci iz škole (markiranja), zadržavanje izvan kuće bez suglasnosti roditelja, školska postignuća ispod mogućnosti procijenjene za konkretnu mladu osobu, nepridržavanje školskih i obiteljskih pravila, česte laži, korištenje sredstava ovisnosti, uništavanje obiteljske ili školske imovine, izazivanje svađa i slično. S fokusom na manifestno ponašanje, prije svega na nasilničko ponašanje i bez jasnih isključnih kriterija, dijagnoza poremećaja ophođenja imala je sumnjivu validnost. U uzorku kasnije hospitaliziranih adolescenata, kod kojih je je ranija dijagnoza bila poremećaj ophođenja, kao otpusne dijagnoze su se mogle pronaći gotovo sve psihijatrijske dijagnoze uključujući i shizofreniju (25). Uzrok nastanka se povezuje s konstitucijskim utjecajem, nepovoljnim ranim iskustvima sa skrbnicima, odgovorom djeteta na rana negativna iskustva iz okoline i nesvjesnim traženjem kažnjavajuće intervencije okoline. Agresivno ponašanje (fizička nasrtljivost, uništavanje imovine, laži) dobiva konotaciju patološkog, ako u svojim ponašajnim oblicima perzistira i nakon odgovarajuće razvojne dobi. Tako se fizičku heteroagresivnost koja perzistira u školsko doba i naglašeno zadržavanje opozicijskog stava, karakterističnog za predškolsko doba, smatra problemom sazrijevanja psihičke strukture, budući da bi dijete trebalo ovladati novim mogućnostima vlastite afirmacije i reakcije na frustraciju. Pojam delikvencije sadržava pravnu sastavnicu, jer destruktivne aktivnosti, s otklonom prema socijalnoj normi, mogu biti predmetom zakonskog sankcioniranja. U psihosocijalnoj pozadini u pravilu se nalazi diskontinuitet skrbništva (razne udomiteljice, zamjenske majke), promjena mjesta bivanja,



školski neuspjeh, intervencije socijalne službe, sudska procesuiranja članova obitelji i zahtjevi za smještajem u domove.

### **1.1. Kategorije poremećaja ponašanja prema kriterijima DSM-IV i MKB-10**

U dijagnosticiranju psihijatrijskih kategorija (poremećaja, entiteta) iz skupine poremećaja ponašanja koriste se dva klasifikacijska sustava, sustav Svjetske zdravstvene organizacije, Međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija (MKB-10) i sustav Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, četvrta revizija (DSM-IV), sustav Američke psihijatrijske udruge (26). MKB-10 je službeni sustav u medicini, ali čiji su klasifikacijski kriteriji za psihičke poremećaje (V. poglavlje, «F») još u istraživačkoj fazi. Psihijatrijski sustav DSM-IV se, upravo zbog empirijski provjerenog sustava dijagnostičkih skupina (klastera) vezanih uz pojedine psihijatrijske entitete, nametnuo kao validni i pouzdani dijagnostički instrument podjednako u znanstvenoj i kliničkoj praksi (26,27). Dijagnostičke kategorije poremećaja ponašanja su relativno neodređene, pa se dijagnoze postavljaju često temeljem dojma, a ne na temelju čvrstih klasifikacijskih kriterija. Naime dva osnovna psihijatrijska sustava (MKB-10 i DSM-IV) najmanje su usuglašena baš u ovoj skupini poremećaja (F 91), pa tako npr. DSM-IV uopće ne prepoznaje skupinu mješoviti poremećaji ponašanja i emocija iz MKB-10 (F 92).

Oba korištena klasifikacijska sustava, MKB-10 i DSM-IV, su se u psihijatrijskoj praksi razvijala usporedno i u suradnji istraživačkih timova, jer je postojao obostrani interes za što većom kompatibilnošću, pa je 1995. g. izašla i međunarodna verzija DSM-IV s MKB-10 šiframa (28). Usporedba dijagnostičkih kategorija za poremećaje ponašanja po DSM-IV i MKB-10 kriterijima prikazana je u Tablici 1.1.

Ta su dva sustava, dakle, u određenoj mjeri kompatibilna unutar dijagnostičkih kategorija poremećaja ponašanja, međutim, postoje i važne razlike, te su tako u MKB-10 navedene kategorije koje DSM-IV ne uključuje (npr. F91.0 poremećaj ponašanja ograničen na obitelj, F91.1 nedruštvenost kao poremećaj ponašanja, i F91.2 socijalizirani poremećaj ponašanja), Tablica 1.1.

**Tablica 1.1.** Usporedba dijagnostičkih kategorija za poremećaje ponašanja po DSM-IV i MKB-10 kriterijima

DSM-IV kategorija	Usporedba dijagnostičkih kategorija MKB-10 šifra	MKB-10 kategorija
skupina: Poremećaji s nasilničkim ponašanjem	F 91	skupina: Poremećaji ponašanja
Poremećaj s prkošenjem i suprotstavljanjem	F 91.3	Prkosljivost
Poremećaj ophođenja	F 91.8	Ostali poremećaji ponašanja
Poremećaj s nasilničkim ponašanjem, neodređen	F 91.9	Poremećaj ponašanja, neodređen

### **Koliko su uopće dobro definirani poremećaji ponašanja s psihijatrijskog gledišta?**

Psihički su poremećaji deskriptivno određeni, pa postoji veća mogućnost da se različitim dijagnozama kvalificira jedno te isto stanje, nego u drugim područjima u medicini (29). Pouzdanost dijagnoze se povećava (u nedostatku etioloških i patoanatomskih obilježja) tzv. operacionalnim određivanjem pojedinih dijagnostičkih kategorija, koji poremećaj definiraju skupinom jasnih kriterija. Baš u tome je DSM-IV u prednosti pred MKB-10 kriterijima, jer su MKB-10 kriteriji označeni kao istraživački, dok su oni iz DSM-IV empirijski provjereni.

U dosadašnjim revizijama MKB-10 klasifikacijskog sustava navodi se da se kategorije poremećaji ponašanja koriste za označavanje abnormalnog ponašanja koje izaziva socijalnu osudu, ali koje nije dio nekog drugog psihijatrijskog entiteta. Međutim, budući da svaka psihijatrijska bolest ima za svoju značajku i poremećaj ponašanja, smatra se da sam naziv dijagnoze poremećaji ponašanja nije najsretnije odabran (25).

Temeljna je razlika između dva sustava što DSM-IV ne daje kriterije za skupinu `poremećaji s nasilničkim ponašanjem` u cjelini, nego samo za kategorije (kojih ima dvije), dok u MKB-10 sustavu postoje istraživački kriteriji za cijelu skupinu `poremećaji ponašanja`. Sličnost leži u kompatibilnosti ova dva klasifikacijska sustava jer su nabrojani simptomi od 1-8 iz G1 (općeg kriterija za skupinu F91 iz MKB-10) identični onima koji obilježavaju poremećaj s

prkošenjem i suprotstavljanjem, a sljedećih 15 simptoma izlistano je u poremećaju ophođenja (eng. conduct disorder) iz DSM-IV (Tablica 1.2.).

**Tablica 1.2.** Opći kriteriji za skupinu F 91 („Poremećaji ponašanja“) u MKB-10

G1/ Opetovani i trajni model ponašanja kojim su povrijeđena temeljna prava drugih ili važnije društvene norme ili pravila primjerena dobi, tijekom zadnjih 6 mjeseci, s nekoliko dalje navedenih simptoma (potrebni broj simptoma se daje unutar kriterija pojedine kategorije).

Zamjedba: Bilo koji od simptoma pod red.br. 11, 13, 15, 16, 20, 21, 23, dostatno je da se pojavi samostalno da se ispuni kriterij G1.

1. za razvojno doba neuobičajeno česti i teški ispadi bijesa
2. često se svađaju s odraslima
3. često se aktivno suprotstavljaju ili odbijaju pokoriti zahtjevima i pravilima odraslih
4. često namjerno ometaju druge ljude
5. često okrivljuju druge za vlastite pogreške ili ponašanje
6. često se brzo uzrujaju i osjetljivi su na postupke drugih
7. česta ljutnja i srdžba
8. česta zloba i osvetoljubivost
9. često laganje kako bi se pridobila materijalna korist i pogodnost ili izbjegle obveze
10. često započinjanje sukoba (ne računaju se sukobi s braćom ili sestrama)
11. uporaba oružja koje može izazvati ozbiljnu tjelesnu ozljedu (npr. batine, cigle, razbijene boce, noža ili pištolja)
12. često, prije dobi od 13 godina, ostajanje vani dokasna bez obzira na roditeljske zabrane
13. fizička okrutnost prema ljudima
14. fizička okrutnost prema životinjama
15. namjerno uništavanje tuđe imovine
16. podmetanje požara s namjerom uzrokovanja ozbiljne štete
17. krađa vrednijih stvari bez suočavanja sa žrtvom (npr. krađa u dućanima bez provale, krivotvorenje)
18. često markiranje iz škole prije dobi od 13 godina
19. bježanje od kuće preko noći, najmanje dva puta tijekom života u roditeljskoj kući ili kući skrbnika ilisamo jednom ako se osoba dulje vrijeme nije vratila kući (dulje od jedne noći)
20. krađa uz suočavanje sa žrtvom (npr. napad i oobljavanje, krađa iz torbice, iznuđivanje ili sudjelovanje u oružanoj pljački)
21. prisiljavanje na seksualnu aktivnost
22. često tiraniziraju, prijete ili zastrašuju druge (uključujući namjerno nanošenje boli ili ozljeda)
23. provala u tuđu kuću, zgradu ili automobil

G2/ Nisu ispunjeni kriteriji za Antisocijalni poremećaj ili Shizofreniju. Ukoliko su ispunjeni kriteriji za Afektivni poremećaj ili Anksiozni poremećaj ili Emocionalni poremećaj s početkom u djetinjstvu postavlja se dijagnoza Mješovitog poremećaja ponašanja i osjećaja.

Navedeni zahtjev za opći kriterij G1 za skupinu poremećaja ponašanja nalaže prisustvo nekoliko simptoma od 1-23, kako bi se dijagnoza mogla postaviti, s tim da simptomi 11, 13, 15,

16, 20, 21 i 23 određuju posebno teško nasilničko ponašanje. Zbog toga je kriterij za poremećaj ponašanja ispunjen, ako bilo koji od tih simptoma postoji samostalno (30).

Kriterij C u DSM-IV klasifikacijskom sustavu isključuje dijagnosticiranje poremećaja s prkošenjem i suprotstavljanjem u tijeku psihotičnog poremećaja ili poremećaja raspoloženja, ali postoji mogućnost komorbiditeta.

### **Poremećaj ophođenja po DSM-IV/ostali poremećaji ponašanja po MKB-10**

Kategorija poremećaj ophođenja iz DSM-IV ne postoji u MKB-10 kao kriterijima definirana kategorija, te se u MKB-10 sustavu nalazi neprecizno opisana kategorija F 91.8 – ostali poremećaji ponašanja. Za tu je dijagnozu potrebno da su ispunjeni samo opći kriteriji (G1, G2) za poremećaj ponašanja (F 91). U kriteriju A ovog poremećaja po DSM-IV nalazi se 15 simptoma, istih onih koji su izlistani kao simptomi od 9-23 iz G1 općih kriterija za cijelu skupinu po MKB-10, podijeljenih u četiri grupe unutar kriterija A (Tablica 1.3).

**Tablica 1.3.** Poremećaj ophođenja po DSM-IV/ ostali poremećaji ponašanja po MKB-10

#### Kriteriji po DSM-IV:

<p>A. Opetovani i trajni model ponašanja kojim su povrijeđena temeljna prava drugih ili važnije društvene norme ili pravila primjerena dobi, a iskazuje se postojanjem triju ili više od sljedećih simptoma tijekom zadnjih 12 mjeseci, s tim da najmanje jedan simptom mora postojati unazad zadnjih 6 mjeseci.</p> <p>Riječ je o istih 15 simptoma od 9-23 iz G1 općih simptoma MKB-10, podijeljenih u 4 skupine:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Agresija prema ljudima i životinjama (7 simptoma)</li><li>Uništavanje imovine (2 simptoma)</li><li>Prijevarena ili krađa (3 simptoma)</li><li>Ozbiljno narušavanje pravila (3 simptoma)</li></ul>
<p>B. Smetnje ponašanja uzrokuju klinički značajno oštećenje socijalnog, akademskog ili radnog funkcioniranja.</p>
<p>C. Ako je osoba stara 18 godina ili starija nisu zadovoljeni kriteriji za Antisocijalni poremećaj ličnosti.</p>
<p>Odrediti tip: Tip s početkom u djetinjstvu: pojava barem jednog simptoma karakterističnog za Poremećaj ophođenja prije dobi od 10 godina. Tip s početkom u adolescenciji: Nepostojanje bilo kojeg simptoma karakterističnog za Poremećaj ophođenja prije dobi od 10 godina.</p>

Slaba tolerancija na frustraciju, razdražljivost, provale bijesa i nepromišljenost česta su popratna obilježja poremećaja ophođenja. Posebice u dvosmislenim situacijama, osobe s ovim poremećajem često na krivi način interpretiraju namjere drugih kao neprijateljske i više prijeteće nego što to stvarno jesu, pa odgovaraju agresijom za koju vjeruju da je razumna i opravdana. U takvim je situacijama teško procijeniti iskrenost izražene grižnje savjesti, budući da ti mladi ljudi nauče da se izražavanjem krivnje može smanjiti ili spriječiti kazna. Osobe s tipom pojave takvog poremećaja u djetinjstvu obično su muškog spola i često su imale poremećaj s prkošenjem i suprotstavljanjem tijekom ranog djetinjstva. Kod tih osoba veća je vjerojatnost da će poremećaj ophođenja biti trajan i da će se razviti u antisocijalni poremećaj ličnosti u odrasloj dobi, nego kod onih s tipom početka u odrasloj dobi (25).

### **Epidemiologija**

Prevalencija poremećaja s prkošenjem i suprotstavljanjem dijagnosticira se češće kod dječaka prije puberteta nego kod djevojčica, dok je nakon nastupa puberteta zastupljenost po spolu slična, i zahvaća 16-22% školske djece (31). Kod muških osoba suprotstavljanje može biti jače i tvrdokornije. Veća je vjerojatnost da će majke s depresivnim poremećajem imati djecu sa suprotstavljivim ponašanjem, ali nije jasno do kojeg je stupnja majčina depresija posljedica, a do kojeg uzrok suprotstavljivom ponašanju djeteta. Poremećaj s prkošenjem i suprotstavljanjem češći je u obiteljima s ozbiljnim bračnim nesuglasticama. Poremećaj se uočava do 8. godine života i javlja se prije adolescencije. Negativistički i suprotstavljivi način ponašanja izražen je perzistentnom tvrdoglavošću, otporom zapovijedima, nespremnošću na kompromise i trajnom ispitivanju granica, obično bez fizičke agresije i odbijanjem priznavanja krivnje za vlastite pogreške. Često se simptomi pojave prvo kod kuće, a kasnije i u drugim sredinama. Razvoj je tipično postupan, obično tijekom više mjeseci ili godina. Djeca odbacuju viđenja sebe kao prkosljive jer odbacivanje spada u njihov obrazac ponašanja, opravdavajući svoje ponašanje reakcijom na nerazumne zahtjeve okoline. U značajnom postotku slučajeva poremećaj s prkošenjem i suprotstavljanjem je razvojna prethodnica poremećaja ophođenja (32).

Navodi se da je zastupljenost poremećaja ophođenja od 6-16% za dječake i 2-9% za djevojčice, ispod 18 godina, i ona ovisi o populacijskom uzorku i metodama procjene (31). Pokazano je da je veća prevalencija tih poremećaja kod onih osoba koje u predškolskoj dobi imaju problematičan temperament (npr. povišenu reaktivnost, teškoće s umirivanjem), ili

povišenu motoričku aktivnost (33). Procjene iz studija blizanaca i usvojenika pokazuju da poremećaj ophođenja uzrokuju različiti čimbenici (genetički i okolinski), te njihova interakcija (34). Rizik pojave poremećaja ophođenja veći je kod djece čiji biološki ili adoptivni roditelj ima antisocijalni poremećaj ličnosti ili čiji brat ili sestra ima poremećaj ophođenja, te onih čiji biološki roditelji u anamnezi imaju poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (eng. attention deficit hyperactivity disorder /ADHD/), poremećaj ophođenja ili ovisnost o psihoaktivnim drogama. Kod ženske djece s dijagnozom poremećaja ophođenja vjerojatnija je pojava laganja, markiranja, bježanja od kuće, uporabe psihoaktivnih tvari i prostitucije, dok je agresija uz suočavanje češća u muške djece. Poremećaj ophođenja jedno je od najčešće dijagnosticiranih stanja u bolničkim i izvanbolničkim ustanovama za brigu o duševnom zdravlju djece. Poremećaj ophođenja može se javiti već u dobi od 5-6 godina, no, obično se javlja u kasnom djetinjstvu ili ranoj adolescenciji. U većini slučajeva poremećaj se povlači do odrasle dobi. Ipak, još znatan dio pogođenih nastavlja izražavati ponašanje koje u odrasloj dobi zadovoljava kriterije za antisocijalni poremećaj ličnosti (35). Rani početak poremećaja pretskazuje lošiju prognozu. Uporaba droga povećava rizik da će poremećaj ophođenja biti trajan (35).

Antisocijalni poremećaj ličnosti je formalna dijagnoza u DSM-IV, a s njom povezan empirijski konstrukt je psihopatija. Antisocijalni poremećaj ličnosti ima prevalenciju od 1%, dok psihopatija u općoj populaciji ima prevalenciju manju od 1%, s tim da kliničku važnost mogu imati i pojedinci i s nešto manje bodova od lomnih vrijednosti skale psihopatije (eng. Psychopathy check list /PCL/). Dijagnozu antisocijalne ličnosti ima 50-80% muških zatvorenika, dok njih 15-25% udovoljava kriterijima za psihopatiju. Najveća zastupljenost antisocijalnog poremećaja je kod muškaraca između 25 do 44 godine, dok u starijoj dobi učestalost opada jer se simptomi ublažavaju, odnosno prestaju imati kliničku relevantnost. Pretpostavka je da bi individualističke kulture više poticale ponašanja poput egocentričnosti i manipulativnosti, pa se navodi veća prevalencija antisocijalnog poremećaja u SAD-u u odnosu na kolektivistički Tajvan (36).

## **Terapija**

Poremećaji ponašanja su kategorija mentalnih bolesti nezahvalnih za liječenje jer je vjerojatnost terapijskog neuspjeha velika. Mišljenja i pristupi liječenju su različiti, te se smatra da nema djelotvornog terapijskog tretmana. Predlaže se da treba pokušati što kompleksnije prići

problemu liječenja, te da postojeći psihijatrijski instrumentarij za ove poremećaje može biti učinkovit, ali ga treba znati odabrati i koristiti adekvatno u svakom pojedinom slučaju (37).

Nekoliko činjenica pridonosi sve većem značenju farmakoterapije u liječenju poremećaja ponašanja, među kojima je čest komorbiditet ovih poremećaja i općenito preklapanje simptomatike (38). Postojanje komorbidne depresije je posebno važna indikacija za korištenje antidepressivnih lijekova, prije svega onih koji djeluju kao selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina – SIPUS-i (eng. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs) (39). Ti su antidepressivi, uz njihov anksiolitički učinak, te povoljni učinak na regulaciju spavanja, najčešće primijenjivani lijekovi u dugotrajnoj terapiji ovih poremećaja (40). Kontrola agresivnosti, iritabilnosti i impulzivnosti je općenito najčešći problem kojeg kratkoročno ili dugoročno treba farmakoterapijski liječiti, a za tu indikaciju mogu se upotrijebiti i antipsihotici prve generacije, npr. haloperidol i promazin u kratkoročnoj, a antipsihotici druge generacije (ili tzv. atipični antipsihotici) češće u dugoročnijoj terapiji. Uz njih se koriste i stabilizatori raspoloženja kao što je karbamazepin, potom alfa<sub>2</sub>-adrenergični agonist klonidin, te različiti benzodiazepini s anksiolitičkim učincima kao što je klonazepam. Za vrijeme liječenja treba voditi brigu o činjenici da su tvrdokorne promjene raspoloženja udružene s kroničnom iritabilnošću u značajnoj mjeri obilježja kliničkih slika poremećaja raspoloženja, odnosno psihotičnog procesa u podlozi. Antipsihotici, i to posebice atipični antipsihotici, te drugi lijekovi kao što je klonidin, ili stabilizatori raspoloženja, su nesumnjivo indicirani za liječenje već razvijenog komorbidnog bipolarnog afektivnog poremećaja, te drugih poremećaja raspoloženja. Ako uz postojeće simptome dolazi i do disritmički promijenjenog elektroencefalograma (EEG-a) i drugih znakova disfunkcije SŽS-a, može biti indiciran i antiepileptik valproat (41).

### **Klinička farmakoterapijska praksa u djece**

U fokus dječje psihijatrije sve više dolaze predškolska djeca sa sindromom agresivnosti (42). Usprkos dijagnostičkoj nesigurnosti i općem stavu o izbjegavanju farmakoloških pristupa u najmlađoj dobnoj skupini, kod sve većeg broja djece psihotropni lijekovi postaju najvažnija terapijska opcija, premda je mali broj studija koje su to razradile (43). Najčešće dijagnoze u kojima se poduzima medikamentozno liječenje su ADHD, poremećaj ophođenja i posttraumatski stresni poremećaj (PTSP). U većini slučajeva terapija agresivnosti u predškolske djece uključuje atipične antipsihotike, psihostimulanse, antiepileptike i alfa-adrenergičke agoniste, i ti lijekovi

postizu klinički zadovoljavajući učinak (44,45). Staller je 2006. objavila retrospektivnu studiju s ciljem objektivizacije učinkovitost tretmana psihotropnim lijekovima kod predškolske djece s perzistirajućom agresivnošću srednjeg do teškog stupnja. Najviše je ispitanika primalo risperidon, a sveukupno je oko 50% djece dobivalo atipične antipsihotike i to radi liječenja pervazivnog poremećaja, ADHD-a ili poremećaja ophođenja (15).

Oko tri četvrtine predškolske djece koja su upućena u klinike ili psihijatrijske odjele za djecu i mladež pokazuju agresivno ponašanje umjerenog do visokog stupnja. Kao terapija se sve više propisuju atipični antipsihotici, od njihove pojave 90-ih godina, uz sveobuhvatni program liječenja koji uključuje obiteljski, biheviornalni i psihosocijalni program. Medikamentozna terapija se poduzima u toj dobi samo ako nemedikamentozni programi liječenja ne daju rezultate (43). Dječji i adolescentni psihijatri uvode u terapiju atipične antipsihotike, i to se dešava sve češće u tretmanu teških biheviornalnih disregulacija, zbog njihove terapijske sigurnosti i kliničkog dojma da se simptomi na taj način stavljaju pod kontrolu, i to najbrže i najsigurnije za slučajeve dijagnostički nedefinirane agresivnosti (46). Najveće iskustvo u tretiranju agresivnih sindroma kod djece postoji s atipičnim antipsihotikom risperidonom i sa stimulansima, potom alfa-adrenergičkim agonistom klonidinom i antiepilepticima (47). Poseban je problem mala validnost dijagnoza u dječjoj dobi i nepostojanje pouzdanih skala (psihometrijskog instrumentarija) za tu dob, pa je u takvoj situaciji Američka udruga za dječju i adolescentnu psihijatriju (AACAP, prema eng. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*) inicirala stvaranje istraživačkog foruma u širim društvenim okvirima, u kojem se od dječje i adolescentne psihijatrije zahtjevaju učinkovitije terapijske strategije uz izbjegavanje liječenja lijekovima, budući da ih se percipira kao potencijalno opasne, uz sve rašireniju uporabu potentne psihotropne medikacije koja nema odobrenje za tu dob (48). Znanstvene studije u području dječje i adolescentne psihijatrije su zato najdragocjenije, međutim, istodobno i s najviše logističkih i legislativnih prepreka za njihovo izvođenje. Svakako je veliko pitanje dugoročnog djelovanja lijekova na razvoj nezrelog SŽS-a. Teorijski i klinički razumna opcija u tretiranju agresivnosti kod djece i adolescenata su atipični antipsihotici, čija je glavna značajka modulacije monoaminskih središnjih sustava, koji mogu imati dugoročni povoljni i razvojno pozitivan učinak na razvoj SŽS-a (49).



## **Multimodalna intervencija**

Kod obitelji s više problema, koristi se multimodalni program djelovanja, npr. angažiranje državnih institucija radi učinkovitijeg rješavanja stresnih životnih događanja, istodobno vođenje partnerske terapije za roditelje, uključivanje djeteta u logopedsko-defektološki tretman, određivanje mjere pojačanog nadzora nad maloljetnikom ili obavljanjem roditeljstva, rješavanje roditeljske ili obiteljske psihopatologije, te druge intervencije. Djeca s teškim poremećajima u ponašanju vjerojatno će imati najviše koristi od multimodalnih intervencija od kojih neke mogu teći konkomitantno, a druge sukcesivno ovisno o terapijskom progresu i razvojnom napretku tijekom vremena (50). Pri svemu treba očekivati relapse simptoma i prihvatiti mogućnost da će možda sve učinjeno trebati ponoviti (29).

### **1.1.1. Kategorije poremećaja ponašanja –izmjene u DSM-5**

DSM kriteriji su prihvaćeni kao univerzalni autoritet na području psihijatrijske dijagnostike, a najnovija verzija DSM-5 kriterija objavljena 2015. godine je zamijenila DSM-IV-TR kriterije, iz 2000. godine. Razvoj DSM-5 kriterija započeo je 1999. godine i radna je skupina, formirana 2007. godine, testirala predložene promjene. DSM-5 kriteriji su pretrpjeli brojne negativne kritike, među kojima znanstvenu težinu ima posebice ona o maloj pouzdanosti između dijagnostičara. Pritisak prema oduzimanju svake vrijednosti ovom novom klasifikacijskom autoritetu je bio toliki, da su se odgovorne osobe u Nacionalnom institutu za mentalno zdravlje (NIMH) i Američkoj psihijatrijskoj udruzi (APA) odlučile izdati zajedničko priopćenje u kojem se navodi kako su DSM-5 kriteriji najbolji izvor informacija, koji stoji na raspolaganju u kliničkoj dijagnostici mentalnih poremećaja. NIMH je razvio posebni klasifikacijski sustav koji se naziva istraživački kriteriji domena (eng. *Research Domain Criteria*) ili RdoC kriteriji, i koji bi se trebao koristiti isključivo za istraživačke ciljeve (51). Ti kriteriji su novi u smislu da bi se klasifikacija mentalnih poremećaja trebala temeljiti na bihavioralnim dimenzijama i neurobiološkim mjerama i uključiti moderna istraživanja problema mentalnih poremećaja, temeljena na rezultatima genetičkih, neuroznanstvenih, neuroslikovnih i bihevioralnih istraživanja i istraživanjima neovisnim od klasifikacija po kojima se bolesnici trenutno grupiraju i klasificiraju. DSM-5 je zbog različitih kritika i pritisaka izišao nekoliko godina kasnije od očekivanog vremena, dijelom i zbog usuglašavanja stavova oko klasifikacijskih prijevora u svezi

s poremećajima ličnosti. U okvirima alternativne klasifikacije poremećaja ličnosti DSM-5 nudi šest definiranih tipova i sedmi nespecificirani `poremećaj ličnosti – specifične crte`, a jedan od njih je antisocijalni poremećaj ličnosti, koji uključuje osobine povezane s dimenzijom dezinhibicije (koja odgovara dijagnozi antisocijalnog poremećaja ličnosti iz osnovne DSM-5 klasifikacije, a koja uključuje deset definiranih tipova poremećaja ličnosti) i osobine poremećaja identiteta i afektivne hladnoće vezane uz psihopatsku dimenziju (`callousness` - konstrukt koji DSM-5 uvodi i u entitet `poremećaj ophođenja s emocionalnom tvrdoćom`) (52).

Od dijagnoza koje zahvaćaju spektar sindroma poremećaja ponašanja, za DSM-5 je važna promjena u odnosu na DSM-IV, da je poremećaju ophođenja i prkosljivosti dodan i intermitentni eksplozivni poremećaj u novom „hibridnom“ poglavlju Disruptivni poremećaji, poremećaji impulsa i poremećaji ponašanja (52). Dijagnostički je problem stvorio novi entitet poremećaj regulacije raspoloženja, koji je u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji svojim simptomima dodao još nejasnoća u sindromima poremećaja ponašanja i poremećaja ličnosti (53). Ovom zapažanju o sada još većem preklapanju entiteta, koji bi trebali biti udaljeni i etiološki (poremećaji ponašanja i poremećaji ličnosti prema poremećajima raspoloženja i neurorazvojnim poremećajima u koje je uvršten ADHD), idu u prilog rezultati studije Waldmana i suradnika (34) temeljenoj na uzorku od 1934 monozigotnih i 1009 dizigotnih blizanaca. U toj je studiji utvrđena značajna korelacija između genetskih čimbenika, poremećaja ophođenja i prkosljivosti i ADHD-a ( $r_{ADHD/ODD}=.73$ ,  $r_{ADHD/CD}=.82$ ,  $r_{ODD/CD}=.79$ ), upućujući na zajednički međugenski utjecaj na ova tri poremećaja. Istodobno je pronađen minimalan zajednički utjecaj okolišnih čimbenika za prkosljivost i osrednji utjecaj za poremećaj ophođenja. Ti rezultati upućuju na mogući problem uvrštavanja ADHD-a u neurorazvojno poglavlje, kao i kategorije prkosljivosti (eng. *Oppositional Defiant Disorder* - ODD) u poglavlje koje nosi i impulzivnu komponentu u naslovu (34).

U skladu s istraživanjima, bitna novost za poremećaj ophođenja je dodavanje nove kategorije poremećaj ophođenja: emocionalna tvrdoća i ne-emocionalnost (eng. *Conduct Disorder: Callous and Unemotional (CU) Traits*) sa sljedećim kriterijima (Tablica 1.4.).

**Tablica 1.4.** Poremećaj ophođenja s emocionalnom tvrdoćom (deficit prosocijalnog doživljaja)

Kriteriji po DSM-V:

1.	Ispunjava kriterije za poremećaj ponašanja,
2.	Pokazuje dva ili više od sljedećeg u 12 proteklih mjeseci u više od jednog odnosa odnosno situacije <ul style="list-style-type: none"><li>- Nedostatak savjesti ili osjećaja krivnje</li><li>- Nedostatak empatije i emocionalna tvrdoća –ne uzima u obzir osjećaje drugih</li><li>- Ne pokazuje zabrinutost i odbija odgovornost za rezultate svojih aktivnosti</li><li>- Plitki ili defektni afekt –ne pokazuje osjećaje ili ne pokazuje emocije.</li></ul>

Pokazano je da djeca sa znakovima emocionalne tvrdoće imaju veći rizik za razvoj poremećaja ophođenja, uključujući i to da djevojke s takvom značajkom imaju veći rizik razvoja antisocijalnog poremećaja ličnosti (54). Ova značajka tvrdoće prepoznata je i u ovom istraživanju kao neobično važna radi tijeka poremećaja i forenzičke važnosti, te je u psihometrijski instrumentarij i prije pojavljivanja DSM-5 verzije kriterija uključen Upitnik psihopatije-verzija za mlade (eng. *Psychopathy Check List-Youth Version /PCL-YV/*) za procjenu psihopatskih crta ličnosti kod ispitanika studije.

Postoje zamjerke na DSM-5 kriterije da se u testiranju dijagnostičkih kategorija više pozornosti posvećuje pouzdanosti nego kriteriju validnosti, jer se validnost dokazuje tijekom poremećaja, prognozom, terapijskim odgovorom, i obiteljskim hereditetom. Uz to su RDoC kriteriji, koji uvode moguće biomarkere, dobro došli u podizanju standarda medicinske klasifikacije. Međutim, treba istaći da su biomarkeri karakteristika koja je objektivno mjerljiva i procijenjena kao indikator normalnog biološkog procesa, patogenog procesa ili farmakološkog odgovora na terapiju (prema predloženoj definiciji NIH Biomarker Definitions Working Group, 2001), ali da potpuno pouzdanih biomarkera za psihijatrijske poremećaje još uvijek nema. Unutar DSM-5 kriterija ukinuto je posebno poglavlje poremećaja specifičnih za dječju i adolescentnu dob, i ti su poremećaji uključeni u aspekte cijeloživotnog kontinuuma. Takva klasifikacija treba pokazati svoje prednosti, ali i mane kroz kliničku praksu i istraživački rad (55).

### 1.1.2 Neuropsihološki korelati nasilničkog ponašanja/poremećaja ličnosti

Agresija je otvoreno iskazivanje namjere da se osobi nanese šteta ili općenito neugodnost u rasponu od normalne do pervazivne agresivnosti u nekom obliku psihopatologije. Nasilnost je definirana korištenjem fizičke sile da bi se drugog zlostavljalo ili povrijedilo. Antisocijalno ponašanje je određeno kriminalnim ponašanjem sa svrhom otimanja tuđih stvari. Impulzivnost se definira kao akcija koja ne može biti zaustavljena jednom kada je započeta, čak i kada su posljedice za počinitelja neželjene (56). Agresivno ponašanje je simptom mnogih psihijatrijskih bolesti ili poremećaja, kao što je antisocijalni poremećaj ličnosti ili poremećaj ophođenja. Kod ljudi je filogenetička agresivnost instrumentalna, a ontogenetička je impulzivno-reaktivna. Za oba tipa se u praksi često postavlja zahtjev za liječenjem. Procjena agresivnog/nasilničkog ponašanja se radi korištenjem dizajniranih psihometrijskih instrumenata.

Neurobiološka podloga raznih fenotipskih oblika sindroma poremećaja ponašanja je multifaktorijalna i uključuje genetske, epigenetske (nasljedne stabilne promjene u ekspresiji gena i promjene fenotipova koje nisu uzrokovane promjenama u rasporedu niza DNK) i okolišne (obiteljske, socijalne, stres i rana traumatizacija) čimbenike. Postoji sve više podataka da poremećaji ličnosti nastaju radi kompleksne interakcije između genetske podloge i okolišnih čimbenika (57). Studije istražuju utjecaj više različitih gena i njihovih interakcija s okolišom, te se na taj način i obrazlažu različiti i koji put kontradiktorni rezultati, koji mogu biti uzrokovani teškoćama u razumijevanju utjecaja gena i okoliša u odnosu na međusobnu interakciju različitih gena (58). Utjecaj ovih čimbenika na ljudsko ponašanje, odnosno razvoj poremećaja ličnosti, još je manje poznat od njihova utjecaja na razvoj kategorija bolesti, uključujući i psihijatrijske. Rijetke su studije koje povezuju međusobni utjecaj više gena i okoliša na razvoj disocijalnog ponašanja, posebice u mladeži (59).

Agresija i nasilnost imaju svoje uzroke u biološkim, psihološkim i socijalnim čimbenicima (60). Strukturne abnormalnosti mozga i poremećaji u funkcioniranju različitih puteva i sustava koje se otkrivaju neuroslikovnim prikazima mozga, te neuropsihologijskim instrumentima (ljestvicama) imaju svoje poveznice sa značajkama nasilnih i kriminalnih djela (60). Ove se činjenice već koriste u sudskim procesima, odnosno forenzički eksperti ih već integriraju u vještačenjima, kojima se dokazuje stanje upravljanja svojom voljom i razumijevanja posljedica svojih postupaka u kaznenim procesima (61). Čini se da bioneuropsihološka

poveznica s problemom juvenilne agresivnosti/delikvencije tek treba biti prepoznata i shvaćena pri koncipiranju sveobuhvatnog tretmana mladih prijestupnika, odnosno mladih s problemom agresivnog ponašanja (59). Podrijetlo nasilničkog/kriminalnog ponašanja se objašnjava dinamički povezanom mrežom čimbenika unutar biopsihosocijalnog okvira (60,62). Niz je čimbenika koji se uzročno povezuju s kriminalnim ponašanjem, među kojima su: intelektualni deficit (IQ oko 80), loš školski uspjeh, povijest obiteljskog zlostavljanja ili zapuštanja, korištenje alkohola-nikotina-drugih sredstava ovisnosti tijekom trudnoće, depresivnost majke, obiteljsko nasilje, teški socioekonomski položaj obitelji, zlouporaba supstanci ovisnosti (60,63). Osim neurobioloških poremećaja i neuropsiholoških promjena, u podlozi nasilničkog ponašanja je važna bimodalna narav agresivnosti uzduž kontinuuma agresivnog ponašanja s pozicijom reaktivne (impulzivne) agresivnosti i instrumentalne (predatorske) agresivnosti (60). Smatra se da su reaktivna i instrumentalna agresivnost vjerojatno posredovane različitim neuralnim strukturama. Reaktivna nasilnost je kreirana disfunkcionalnom regulacijom prema kojoj je sustav ugrožen prijetnjom, i ta je bazično povišena razina ugroženosti rezultat preosjetljivosti neuralnih krugova uvjetovanih ranijim izlaganjem prevelikom broju prijetećih signala, što dovodi do bioneuroloških promjena u prefrontalnom korteksu (PFC-u) i to u ventromedijalnom i ventrorbitalnom korteksu; i promjena u neurotransitorskim sustavima (npr. serotoninergičkom). Instrumentalna agresivnost je za razliku od reaktivne ciljno usmjerena i koristi jednake kortikoneuralne sustave uobičajene za normalne ciljno-usmjerene aktivnosti. Osobe koje su sklone instrumentalnoj agresivnosti vjerojatnije imaju višu razinu psihopatije od drugih osoba (12). Neka su istraživanja uputila da je funkcioniranje PFC-a u instrumentalnih nasilnika u osnovi normalno za razliku od osoba sklonih reaktivnim nasilničkim ispadima kod kojih je funkcioniranje PFC-a izmijenjeno (64).

### **Strukturalna i funkcionalna neuropatologija nasilnosti: disfunkcija frontalnog režnja**

Očekuje se da osobe koje počine delikte u afektu pokazuju smanjenu aktivnost PFC-a i pojačanu aktivnost u bazalnim ganglijima i limbičkom sustavu, npr. u amigdalama (65). Dvije važne regije PFC-a, ventromedijalna i orbitofrontalna, zadužene su za razumijevanje reakcija drugih, apstrakciju, procesuiranje informacija, razum, kontrolu impulsa, zaustavljanje reakcija u afektu uzimajući u obzir utjecaj svog ponašanja na druge (66). Pokazalo se da disfunkcija orbitomedijalne regije dovodi do slabljenja kontrole nad ljutnjom i općenito impulzivne

agresivnosti, dok rane lezije ventromedijalne regije dovode do teškoća anticipacije posljedica ponašanja, problema kod odgađanja gratifikacije i stoga češćeg upuštanja u rizično ponašanje (66). Osobe s antisocijalnim poremećajem ličnosti koje karakterizira nasilničko ponašanje i psihopatske crte ličnosti u većoj proporciji od opće populacije imaju smanjen volumen sive moždane tvari u PFC-u (67). Studije koje koriste pozitronsku emisijsku tomografiju (PET) pokazuju da forenzički psihijatrijski pacijenti s repetitivnim i naizgled nasumičnim nasilničkim ponašanjem imaju češće smanjenu protok krvi i smanjen metabolizam u PFC-u (68). Skoro 57% impulzivno-agresivnih osoba ima abnormalnosti EEG-a, a od toga 62% u PFC-u, prema 12% osoba koji su počinili izolirani nasilni akt (69). Nasilni kažnjenici pokazivali su kao skupina značajno bilateralno prefrontalno smanjenje metabolizma za vrijeme rješavanja zadataka koji su tražili aktivaciju frontalnog režnja, sniženi metabolizam glukoze i u drugim regijama mozga kao što je gornji parijetalni girus, lijevi angularni girus i korpus kalozum (70). Afektivni nasilnici imaju značajno nižu prefrontalnu metaboličku aktivnost prema subkortikalnoj aktivnosti u usporedbi s instrumentalnim nasilnicima (65). Pronađeno je da 70% učinjenih jednofotonskih emisijskih kompjuteriziranih tomografija (SPECT) i PET studija kod agresivnih/nasilnih skupina otkrivaju disfunkciju u temporalnom režnju u cjelini, te da čak 100% SPECT i PET studija kod ovih skupina nalazi disfunkciju u prefrontalnom funkcioniranju, dok se magnetnom rezonancijom (MRI) otkrivaju iregularnosti u hipokampusu, amigdalama i susjednim regijama (71). Studije zlostavljanih u djetinjstvu pokazuju da su ovi postoci manji u osoba koje u anamnezi imaju psihosocijalnu deprivaciju. Taj se nalaz objašnjavaju time da je ova skupina u cjelini sklona nasilničkom ponašanju zbog svojih psihosocijalnih traumatizacija, te da nasilne osobe imaju smanjene aktivnosti u desnoj hemisferi, posebice u desnom temporalnom korteksu (72). Ekscesivna desna subkortikalna aktivnost ne nalazi se samo u osoba s izraženim nasilničkim ponašanjem, već i u osoba s intermitentnim eksplozivnim poremećajem i temporalnom epilepsijom (73). Pronađeno je da osobe s posebno teškim nasilničkim deliktima (okrivljeni za homicid) pokazuju značajno povišenje u sporovalnoj EEG aktivnosti u temporalnom, ali ne i u frontalnom režnju, što je u kontradikciji s PET nalazima smanjenog frontalnog, ali ne i temporalnog metabolizma glukoze u nasilnih osoba reaktivnog (afektivnog) tipa (74). Treba istaknuti da kod forenzičke psihijatrijske populacije postoji natprosječna zastupljenost organske cerebralne disfunkcije, koja se u studiji, koja je uključila 533 osobe u desetogodišnjem razdoblju, potvrdila u 34% slučajeva u dijagnostičkoj raspodjeli: 13%

mentalnih retardacija, 8% kasnije stečenih oštećenje mozga, 7.5% cerebralne atrofije i 5% epilepsija (75). Mladi ljudi iz socijalno depriviranih sredina su najugroženija skupina za traumu glave te za juvenilnu delikvenciju (76). U studijama s psihopatskim pojedincima također su pronađena strukturna oštećenja i vezani neuro-kognitivni deficiti koji kataliziraju nasilnička djela (77,78). Kod psihopata je uočena negativna korelacija između bodova za psihopatiju i volumena stražnje polovice hipokampusa na obje strane mozga, određenu pomoću MRI, u odnosu na kontrolnu skupinu. Istodobno je pronađeno da nema razlike u totalnom volumenu PFC-a i volumenu bijele tvari u odnosu na kontrolnu skupinu. (77,78). Pretpostavlja se da kod psihopata postoji poremećaj i disfunkcija amigdala, što kompromitira odgovarajuću modulaciju afekta općenito, i straha posebice, pa takve osobe ostaju bez averzivne asocijacije na moguću kaznu, što im očigledno kompromitira cjelokupni moralni razvoj (60).

### **Neuropsihološka oštećenja i kognitivna disfunkcionalnost u nasilnosti**

Oštećenja u dorzolateralnoj regiji frontalnog režnja su odgovorna za kognitivnu nefleksibilnost s perseveracijom socijalno nepoželjnog ponašanja (79). U provedenoj meta analizi pronađeno je da su skupine osoba s antisocijalnim ponašanjem riješile test egzekutivne funkcionalnosti nešto lošije u odnosu na skupine bez antisocijalnog ponašanja (80). Skupina agresivnih kriminalaca je u 76% slučajeva pokazala kognitivnu disfunkcionalnost u odgovarajućim frontalnim i temporalnim regijama, od kojih je 78% pokazivalo fronto-temporalne abnormalnosti lateralizirane u lijevoj hemisferi (81). U jednoj od rijetkih studija u kojoj su se pažljivo izdvojile samo osobe s instrumentalnom agresivnošću i usporedile s neagresivnom kontrolnom skupinom, nije pronađena značajna razlika u rezultatima neuropsiholoških testova osim u jednoj podljestvici iz Wisconsin testa sortiranja karata (eng. *Wisconsin Card Sorting Test /WCST/*) – podljestvici `nastavljanje niza`, što je vjerojatno vezano za impulzivnu narav ličnosti, a ne za poseban kognitivni deficit. WCST traži od ispitanika logičko slaganje karata i ispituje stanje egzekutivnih funkcija vezanih za frontalni režanj (organiziranje, planiranje, zadržavanje ciljne zadaće, kontrola impulsa, promjena strategije u odnosu na signale okruženja), ali i neke druge dijelove mozga (memorija, vizualno procesuiranje). Pokazalo se da se, za razliku od nepostojanja bitne razlike u neuropsihološkim funkcijama između ispitanika s instrumentalnom agresivnošću i kontrolne skupine, instrumentalni nasilnici značajno razlikuju od kontrolne skupine u svim mjerama koje su

značajka agresivnog ponašanja u smislu postizanja većih bodova u instrumentima koje mjere značajke ličnosti – kao što su Barratt-ova skala impulzivnosti (eng. *Barratt Impulsiveness Scale /BIS/*), Eyseneck-ov upitnik osobnosti (eng. *Eyseneck Personality Questionnaire*), Buss-Perry-jev upitnik agresije (eng. *Buss-Perry Aggression Questionnaire*) i Brown-Goodwin-ova skala cjeloživotne agresije (eng. *Brown-Goodwin Lifetime History of Aggression*), (82). U drugoj studiji u kojoj nije izdvojen tip nasilničkog ponašanja, nego su nasilnički kriminalci uzeti kao cjelovita skupina, pronađeno je da 73% takvih osoba na Luria Nebraska testu (neuropsihološki instrument kojim se ocjenjuje funkcija mozga ovisno o stanju senzorno-motoričkih sposobnosti, vještina učenja i općih kognitivnih sposobnosti) pokazuju oštećenja mozga tj. organitet (83). Sve je više nalaza o strukturalno-disfunkcijskoj abnormalnosti kod psihopatskih pojedinaca u odnosu na zdravu populaciju (84,85,86). Kada su u pitanju postignuća psihopatskih pojedinaca kao skupine, na neuropsihološkim testiranjima nisu pronađene razlike u izvedbi između pojedinaca s nižim u odnosu na one sa srednjim i visokim brojem bodova za psihopatske značajke (84). Smatra se da je kod psihopata veći deficit u ventromedijalnom nego u dorzolateralnom PFC-u (85). Studije afektivnog procesuiranja kod psihopata su otkrile da je njihovo procesuiranje afektivnih podražaja povezano sa sniženom aktivnošću na razini limbičnog sustava/amigdala/hipokampusa i pojačanom aktivnošću bilateralno na širokom području fronto-temporalnog korteksa (86). Potvrđeno je da psihopati teško procesuiraju afektivno u verbalno i na razini konkretnog a posebno na razini apstraktnog (86). Međutim, postoje i nalazi kako nema značajne razlike u izvođenju neuropsihološkog testa između nasilne psihopatske podskupine i nepsihopatske podskupine s antisocijalnim poremećajem ličnosti (60). Rezultati koji povezuju psihopatske značajke s oštećenjem frontalnog korteksa, ili sa oštećenjima orbitofrontalne regije i limbičkog sustava, koja dovode do karakterističnog aberantnog profila ličnosti, još uvijek nisu jednoznačni (87).

Prediktori aberantnih ponašanja uključuju razvojna oštećenja SŽS-a, tzv. „meke znakove“ neurološko-kognitivnih deficita, tj. strukturne aberacije koje se teško diferenciraju i dijagnosticiraju standardnim pretragama mozga. Ti znakovi mogu biti prediktivni za prekršajne aktivnosti u dječaka prije 13. godine i češći su u dječaka s poremećajem ponašanja, te u osoba s antisocijalnim poremećajem ličnosti (88). Jedan od mekih znakova je i sniženi IQ s disharmoničnim bodovima elemenata IQ-a, posebice verbalnog deficita, koji upućuje na veću potrebu fizičkom izražavanju u nedostaku verbalnog (89). Suptilni razvojni kognitivni deficiti



možu značajno utjecati na normalni razvoj jezika, memorije, samokontrole i doživljaja sebe. Verbalne vještine i verbalna memorija je element najrobustnije vezan za delikvenciju i njihov neuropsihološki zbroj bodova u dobi od 13 godina se može koristiti kao prediktor za delikventno ponašanje u 18. godini (89). ADHD je dijagnoza povezana s problemom kognitivnog razvoja, koja se znatno preklapa s mnogim psihijatrijskim entitetima i simptomatski i prognostički je bliska poremećajima ponašanja i delikventnim ponašanjima s podlogom motornog nemira, impulzivnosti, smanjene afektivne modulacije, potrebe za uzbuđenjima, i problemima sa selektivnom obradom informacija (60). Simptomatika ADHD-a se može prenijeti i u odraslu dob i može biti čimbenik rizika razvoja antisocijalnog ponašanja (60). U skupini nasilnih zatvorenika je pronađeno da su u djetinjstvu ili adolescenciji u 63% slučajeva ispunjavali dijagnostičke kriterije za poremećaj ophođenja i u 41% slučajeva za ADHD (90). Oko 50% juvenilnih delikvenata ispunjavaju kriterije i za poremećaj ophođenja i za ADHD (91).

### **Impulzivnost kao fenotipsko obilježje agresivnosti**

Agresivnost djece i adolescenata je česta u ljudskom društvu i posebice bi bilo važno razlikovati pri tom impulzivnu (reaktivnu) od instrumentalne (predatorske) agresivnosti (60). Kod djece i adolescenata je, zbog razvoju primjerene manje kontrole impulzivnog, teže nego kod odraslih osoba odrediti koja je to agresivnost koja ulazi u okvire normalnog i razvojnog, a što se može smatrati patološkom pedijatrijskom agresivnošću (92). Agresivnost je općenito naglašeno nespecifičan simptom, u djece je se često prezentira kao ADHD, rjeđe kao PTSP ili se predijagnosticira poremećaj ponašanja, a istodobno je kvalitetu agresivnosti važno ocijeniti radi prognostičkih i terapijskih razloga u terminima impulzivnog ili instrumentalnog (predatorskog) ponašanja (93). Rana traumatizacija je značajan rizični čimbenik za razvoj agresivnosti (socijalna deprivacija, izloženost zlostavljanju ili zapuštenosti), pa svaki tretman treba uključiti i psihološke, obiteljske i šire okolišne strategije. U sklopu individualiziranog pristupa medikamentozna terapija agresivnosti i u dječjoj i adolescentnoj dobi uključuje, ovisno o indikacijama, antidepresive, antipsihotike, anksiolitike, adrenergičke lijekove i stabilizatore raspoloženja (94).

Impulzivnost je važno obilježje ličnosti koje ima udjela u razvoju psihijatrijskih poremećaja, ali i izvan tog okvira može se javiti impulzivnost koja je povezana s inklinacijom osobe rizičnim situacijama i ponašanjima i tzv. reaktivnoj agresivnosti. Impulzivnost se definira

kao predispozicija prema naglom, neplaniranom reagiranju na vanjski ili unutarnji podražaj sa smanjenim shvaćanjem posljedica svojih aktivnosti u tom trenutku. Impulzivnost je važan psihosocijalni konstrukt budući da se povezuje s antisocijalnim poremećajem ličnosti, s autoagresivnim manifestacijama karakterističnim za granični poremećaj ličnosti i općenito za rizično ponašanje s potencijalno teškim društvenim posljedicama kao što je kršenje prometnih pravila. Pretpostavlja se da su muškarci skloniji impulzivnom reagiranju od žena i to se mišljenje temelji na razlikama u neurobiološkim čimbenicima, kognitivnom funkcioniranju i socijalnim očekivanjima od spolova (95). Bitna je značajka impulzivnosti i razvojni biopsihosocijalni aspekt, te se očekuje slabija kontrola impulsa u adolescenciji i smanjenje impulzivnog ponašanja u odrasloj dobi. Jačanje kognitivnih kontrolnih sposobnosti se objašnjava na biološkoj razini sazrijevanjem neuronskih mreža u PFC-u, međutim, niti jedna od ovih uvriježenih teza nije još epidemiološki potvrđena. U nedavnoj studiji (96) su postavljene slijedeće hipoteze: 1. Impulzivnost je češća u muškaraca i slabi s porastom godina života; 2. Postoji značajna povezanost impulzivnosti s vanjskim manifestacijama ponašanja kakve postoje u „Antisocijalnom poremećaju ličnosti“ i „Ovisnostima o kemijskim supstancama“; 3. Impulzivnost je povezana s ADHD-om, te općenito s dezinhibiranim ponašanjem i neovisno o psihijatrijskim poremećajima; i 4. Impulzivne osobe će biti češće procesuirane zakonski i češće institucionalizirane u okvirima penalnog sustava (96). Ta je studija utvrdila da je životna prevalencija samoprocjenske impulzivnosti u općoj američkoj populaciji 17%. U istoj je studiji uočeno da je veća vjerojatnost da muškarac reagira impulzivno nego žena (OR=1,38). Etničke razlike su također pronađene, pa tako Nativni Amerikanci imaju veći rizik za impulzivnu reakciju od bijelaca, a Afroamerikanci, Latinoamerikanci i Amerikanci azijskog podrijetla imaju manji rizik za impulzivnost od bijelaca (96). Povećana vjerojatnost za impulzivno reagiranje (96) imaju rođeni Amerikanci, osobe koje nisu bile nikad u braku, razvedene i najmlađe osobe u kohorti (18-29 godina). Također je pokazano da velika većina impulzivnih osoba (83%) tijekom života ispunjavala kriterije za minimalno jedan psihijatrijski poremećaj, što je znatno više u odnosu na neimpulzivne osobe (62%, prilagođeni omjer vjerojatnosti, prema eng. *Adjusted Odd Ratio* - AOR=2,78). Premda se impulzivnost javlja u velikoj većini psihijatrijskih poremećaja, najčešće se kod impulzivnih osoba dijagnosticira ADHD, te potom ovisnost o supstancama i bipolarni afektivni poremećaj (BAP). Impulzivne osobe imaju veću prevalenciju svih poremećaja ličnosti, posebice ovisnog poremećaja ličnosti, shizotipnog,

narcističnog, graničnog i histrionskog poremećaja. Impulzivne osobe će se vjerojatnije zateći u situacijama biheioralne dezinhibicije, smetnji pažnje i manjkavog planiranja, od čega se najčešće javljaju upuštanja u iznenadne seksualne odnose bez promišljanja o konzekvencama, potom problemi s kockanjem, trošenje novaca iznad mogućnosti, iznenadne promjene u osobnim ciljevima, planiranju karijere i drugim važnim aspektima života. Glede neželjenih događaja, impulzivne osobe se češće nego neimpulzivne zatiču u neopretnoj vožnji, započinjanju fizičkih obračuna, krađama u dućanima, obiteljskom nasilju i samoozljeđivanju (96).

Spolne razlike u impulzivnosti se na neurobiološkoj razini objašnjavaju hormonskim razlikama, razlikama u funkcioniranju neurotransmitorskih sustava, ali i varijantama određenih gena koji kodiraju proteine, vezane biološke molekule povezane s tom značajkom. Primijećene su spolne razlike u gustoći serotoninskih receptora i njihovim kapacitetima vezivanja u prednjem cingulumu i orbitofrontalnom korteksu (97,98). Viša razina testosterona u muškaraca je povezana sa smanjenim obaziranjem na moguću kaznu i rizik od ozljede, te većom ovisnosti o osjećaju nagrađenosti (99). Veća impulzivnost u najmlađoj kohorti ispitanika objašnjava se vremenskim zaostajanjem u sazrijevanju PFC-a kao kontrolnog sustava subkortikalnog promotivacijskog sustava (100). Sazrijevanje u odrastanju dovodi do učinkovitije odgode gratifikacije i takve osobe postaju manje ovisne o nagradi, te manje važnim doživljavaju pritisak vršnjaka prema određenom ponašanju (101). Povećana impulzivnost se povezuje s razvojem eksternalizirajućih psihijatrijskih poremećaja (npr. antisocijalnog poremećaja ličnosti, patološkog kockanja, poremećaja vezanih uz korištenje sredstava ovisnosti), međutim, u manjoj je mjeri i rizični čimbenik za razvoj internalizirajućih poremećaja kao što je depresivni poremećaj (102).

Treba istaknuti da samoprocjenski instrumenti, posebice u kliničkim i forenzičkim populacijama, mogu povećati vjerojatnost krive procjene, i zbog toga samoprocjena i opažanje ponašanja od strane drugih ne moraju biti u korelaciji (103). Rezultat prevalencije impulzivnosti od 17% u općoj američkoj populaciji (96) treba se uzeti sa zadržkom, jer studija nije uključivala institucionalizirane osobe, te je vjerojatna prevalencija impulzivnosti viša od publicirane (96). Impulzivnost je, iako u nešto manjoj mjeri nego agresivnost, ipak vrlo širok konstrukt (slično kao i samokontrola). Radi toga bi studije povezanosti imale veću snagu, ako bi raščlanile to obilježje na uže definirane komponente. Budući da se samoprocjena impulzivnog ponašanja kao i opažanje drugih osoba o impulzivnosti mijenja tijekom tretmana, daljnja, a posebice

longitudinalna istraživanja, će omogućit uvođenje boljih preventivnih i tretmanskih strategija u svrhu prevencije i liječenja (104).

### **Suicidalnost i nasilničko ponašanje**

Bitan čimbenik dijateze (sklonosti) za suicidalno ponašanje je izraženiji čimbenik impulzivnosti. Karakteristično, impulzivne osobe s pokušajem suicida imaju više izraženu osobinu traženja novotarija, te nisku ustrajnost i nižu suradljivost u odnosu na osobe s neimpulzivnim pokušajima suicida (105). Nasuprot tome, nije bilo razlike u dimenziji traženje novotarija (žudnja za novotarijama jest osobina agresivnih osoba iz antisocijalne dimenzije ličnosti) niti u odnosu na razinu nasilnosti suicida, kao niti prema učestalosti suicidalnih pokušaja (106). Istraživanja pokazuju da povišena dimenzija izbjegavanja opasnosti kod suicidalnih osoba, premda se nakon postizanja remisije smanjuje, ipak ostaje znatno povišena u odnosu na kontrolnu skupinu (107). Ispitanici iz forenzičke populacije, koji su pokušali suicid, imali su veći broj bodova na skalama impulzivnosti, indirektna agresivnosti, verbalne agresivnosti i iritabilnosti, kao i psihopatije i izbjegavanja osjećaja monotonije, od onih ispitanika koji nisu pokušali suicid (108). Epidemiološka istraživanja čimbenika rizika za suicidalno ponašanje pokazuju da su poremećaji osobnosti obično udruženi s depresijom visoko rizični za suicidalno ponašanje. Suicidalnost se povezuje s osobito nasilnim ponašanjem i psihopatskim crtama ličnosti (108). Kad se uzmu u obzir tipovi poremećaja osobnosti, studije pokazuju kako je najviši rizik suicidalnog ponašanja nalazi u osoba s graničnim poremećajem osobnosti i antisocijalnim poremećajem osobnosti, pri čemu je jedno od temeljnih obilježja ovih poremećaja impulzivnost, koja se smatra visoko rizičnim obilježjem suicidalnog ponašanja. Uz to, vrlo čest komorbiditet ovisnosti o alkoholu i drogama u ovih dvaju poremećaja osobnosti jest također čimbenik rizika za suicidalnost (109). Osobitost ovih poremećaja ličnosti jest i prisutnost disfunkcionalnih obrazaca ponašanja u interpersonalnim odnosima, uz poteškoće u pokazivanju emocija s čestim epizodama bijesa i agresivnosti prema sebi i drugima.

### **Prediktivne rizične varijable u adolescenciji za kasnije delikventno ponašanje**

Longitudinalna studija (110) je u razdoblju od 16 godina istraživala rizične indikatore (putem rezultata projektivnog Rorschach testa gdje se psihologijski interpretira i boduje ispitanikova percepcija mrlja) u ranoj adolescenciji za razvoj antisocijalnog ponašanja u odrasloj

dobi. Pripadnost skupini s visokim bodovima na Skali psihopatije (PCL) u odrasloj dobi, kao i dobivanje presude za nasilničko djelo u odrasloj dobi, predviđeno je Rorschach varijablom antisocijalnog rizika u adolescentnoj dobi. Rorschachovim projektivnim testom nije se mogla predvidjeti razina hostilnosti određena Karolinska skalom osobnosti (eng. *Karolinska Scales of Personality /KSP/*) u odrasloj dobi (110). Nemodulirana agresivnost u ranim fazama života potvrđuje se kao najveći rizik za razvoj disocijalnog ponašanja, što je povezano sa zapažanjem da se hiperaktivno ponašanje u ranoj adolescenciji povezuje s češćim razvojem psihopatskih obilježja (111). Osobe s višim PCL bodovima već su u dobi od 11-14 godina imale manju sposobnost adaptacije prema zahtjevima realiteta. U provedenim longitudinalnim istraživanjima u pravilu su na ispitanicima provedene ili rijetke ili nikakve psihosocijalne, psihoterapijske ili farmakoterapijske intervencije. Smatra se da prediktivna ili projektivna dijagnostika u ranoj životnoj dobi može uputiti na razvoj dezinhibitorne patologije, koju treba prepoznati i indicirati tretman jer su psihoopatske tendencije u manjoj mjeri korektibilne, makar na bihevirolnoj razini (112). Iako su psihopatske tendencije relativno stabilne tijekom života i terapijske mogućnosti su upitne, ta je stabilnosti ipak u vremenskom okviru iz rane adolescencije prema mlađoj odrasloj dobi umjerena i podložna intervencijama (113).

### **Psihodinamika nasilničkog ponašanja**

U okvirima nagonskog podrijetla agresije riječ je o obilježju ljudskog ponašanja koje je urođeno i neizbježno, i ima za cilj ostvariti neke prednosti za sebe ili je u pitanju reakcija na frustraciju osobe spriječene da ostvari neku svoju potrebu. Agresija, pri zreloom opažanju stvarnosti, nije bezgranična, i njezini su ciljevi ograničeni. Neprijateljev poraz zaustavlja napadača od daljnjeg napadanja, tj. vodi odustajanju od potpuna ostvarenja agresivnog cilja. Međutim, kada je riječ o agresivnosti osoba s poremećajem ličnosti, već beznačajna protivljenja i neusklađenost sa svojim očekivanjima takve osobe osjećaju kao snažnu narcističnu povredu, i ne mogu mirovati dok ne unište onoga tko im se usudio suprotstaviti, ne složiti se s njima, ili ih zasjeniti (114). Postoje različita klinička obilježja dva tipa poremećaja ličnosti, a to su antisocijalni i granični poremećaj, koji se najčešće susreću u institucijskim uvjetima, i u mnogim slučajevima pokazuju miješanu kliničku sliku. Jedna skupina tih osoba funkcionira na otvoreno graničnoj razini: uz sve tipične manifestacije narcističnog poremećaja ličnosti ovakvi pacijenti pokazuju opći nedostatak tolerancije za anksioznost i kontrolu impulsa, posebice

autodestruktivnih. Druga skupina tih osoba ne pokazuju otvorene autoagresivne oznake, nego prvenstveno antisocijalne aktivnosti usmjerene prema vanjskim objektima (115). Po Winnicottu (116), organizacija antisocijalnog djelovanja započinje na način da se osjećaj krivnje, u mjeri u kojoj se razvio, uskratim primarnog skrbnika gubi, te dijete agresivnost usmjerava prema okolini. Agresivni postupci prema okolini smanjuju napetost i patnju (sekundarna dobit), međutim, nada da okolina može popraviti grešku (vratiti izgubljeni primarni objekt) se ne ostvaruje i razvoj osjećaja krivnje je opet zapriječen.

### **Patološki i maligni narcizam**

Antisocijalni je poremećaj (kriterijska sastavnica mu je poremećaj ophođenja) najozbiljniji predstavnik patološkog narcizma zbog potpuna nedostatka funkcije superega. Osjećaj prava na sve kod tih osoba je toliko jak, da potpuno nadvladava kajanje ili krivnju, kao i žaljenje, te sposobnost uviđanja vlastitih pogrešaka. Skloni su krađi, laganju, financijskoj neodgovornosti i fizičkoj okrutnosti, a, ako budu uhvaćeni, mogu čak i priznati svoje zločine, no gotovo uvijek bez iskrena žaljenja. Fenomen žaljenja povezuju samo uz gubitak vlastite slobode. Zbog sklonosti lažima i manipulacijama (psihopatska sastavnica), udruženih ponekad s visokom inteligencijom, takve osobe mogu biti i uspješni poslovni ljudi. Tipično za maligni tip narcizma je da uz grandiozni doživljaj sebstva postoje naglašene paranoidne i sadistične crte ličnosti. Za razliku od malignog narcisa koji razvija povezanost sa svojim sljedbenicima ili vođom, kojeg doživljava kao autoritet, antisocijalni narcis ne odgovara nikomu, osim samomu sebi (117). U terapiji takvih osoba razvidno je da što više osoba želi nadvladati osjećaje praznine, teškoće u empatiziranju s drugima i svoju unutarnju hladnoću (što su značajke patološkog narcizma, koji se klinički očituje kao patološka obrana i stoga se naziv narcizam često primjenjuje na obrambeno nadimanje samopoštovanja u osjećaj superiornosti i megalomanije), prognoza je tim bolja. Za razliku od patološkog, zreli narcizam uključuje empatiziranje sa samim sobom na način da čuvajući dobrobit drugoga skrbi za vlastiti zreli narcizam (samopoštovanje) (118).

### **Forenzičke implikacije**

Sustav amigdala uključen je u automatski emocionalni odgovor, odnosno impulzivnu reakciju i taj sustav utječe i na ventromedijalni PFC. Kod normalne regulacije voljnim sustavima postoji interakcija između ova dva sustava. U forenzičkom smislu dolazi do smanjenje vladanja

voljom u prekršitelja s impulzivnom agresijom, prema onima s instrumentalnom agresijom, za koje se pretpostavlja da im je nasilna aktivnost planirana/smišljena (119). Impulzivna agresivnost dijeli mnoge biološke i bihevioralne komponente sa zlouporabom sredstava ovisnosti i radi toga je impulzivnu nasilnost lakše prikazati na sudovima kao smanjenje vladanja svojom voljom. Zlouporaba supstanci može imati značajnu ulogu u do 2/3 nasilnih kriminalnih djela, npr. u 62% napada na osobe i u 54% umorstava i pokušaja umorstva (120). Dominantni uzročnik smanjenja upravljanja voljom je relativna slabost kontrole ventromedialnog PFC-a koji je povezan s ovisnostima, zlouporabom sredstava ovisnosti, nasiljem i kriminalitetom (121). Sudski eksperti sve više uzimaju u obzir neurobiološka otkrića iz područja neuroznanosti, premda u praksi postoji još uvijek sumnja u to da ponašanje i donošenje odluka u ljudi nije određeno samo psihosocijalnim razlozima, već i biopsihosocijalnim procesima (60,122). Kao što određeni psihosocijalni čimbenici iz okoliša povećavaju rizik pojave neželjenog ponašanja, tako se danas smatra da postoji i neuropsihobiološki rizik. U proceduri donošenja adekvatnog programa tretmana poremećaja ponašanja i juvenilne delikvencije, treba uzeti u obzir cjelokupni okvir neuropsihobiosocijalne disfunkcionalnosti, integrirati sve potencijalne rizične čimbenike, socijalne vještine i protektivne čimbenike kako bi se razvio individualizirani program tretmana (60). Fizičko zlostavljanje u djetinjstvu, zanemarivanje, poremećaj privrženosti odnosa djeteta-majka utjecat će na biološku razinu, posebice funkcioniranje orbitofrontalnog korteksa, prednjeg cingulusa i amigdala, te posljedično do fiziološkog, emocionalnog, psihološkog i socijalnog razvoja (123). Ti čimbenici imaju forenzički značaj i u svakodnevnoj praksi, posebice kod najtežih delikata. Kod procesuiranja kaznenog djela u osoba sa poremećajima učenja u djetinjstvu, ADHD-om, poremećajima ponašanja, zlouporabom sredstava ovisnosti, devijacijom normalnog razvoja, sindromima minimalne disfunkcije mozga ili sindromom mekih neuroloških znakova ili deficitom egzekutivnih funkcija, ti čimbenici mogu utjecati na izricanje kazne ili određivanje odgojne mjere (60,124). U američkoj sudskoj praksi spominju se zahtjevi za neuroslikovnim studijama mozga (npr. PET studije) u kapitalnim slučajevima, premda još nisu prihvaćeni bez zadržke za evaluaciju trauma glave u odnosu na posljedično ponašanje (125,126). Postoji i razumljiv otpor javnosti prihvaćanju olakotnih okolnosti za nasilna kriminalna djela, premda su istraživanja pokazala da su porote sklonije prihvatiti argument smanjene ubrojjivosti, ako su im predočene činjenice dobivene neuroslikovnim tehnikama ili neuropsihološkom evaluacijom, nego u slučajevima gdje obrana nije raspolagala takvim znanstvenim dokazima

(127). Očekuje se da će eksperti više i češće koristiti činjenice koje su povezane s promjenama biološkog funkcioniranja mozga, kao predispoziciju nekom bihevioralnom razvoju, kao što se to prihvaća za činjenice obiteljskog i psihosocijalnog utjecaja. Jedna je od takvih činjenica važnih za sudsku praksu, a koja se tiče adolescentnog sudovanja, jest da traume mozga u bilo koje doba u adolescenciji uvećavaju sklonost impulzivnom reagiranju kasnije u životu, a ako se takva trauma dogodi u još ranijem dobu, destruktivni utjecaj na normalni razvoj je još veći i može utjecati na razvoj psihopatske agresivnosti (128). S druge strane, treba imati na umu da se danas drži kako se mozak može razvijati i u ranoj odrasloj dobi, što znači da antisocijalni razvoj zamijećen u adolescenciji (i u slučaju intaktnog mozga), ima šansu da se kroz razvoj PFC-a ispravi, budući da se strukture odgovorne za emocionalni doživljaj i stvaranje odluka nastavljaju u nekih pojedinaca razvijati u značajnoj mjeri i u rano odraslo doba (129).

### **Poremećaji ličnosti s forenzičkog aspekta**

Prema Cvetko i sur. (1998), tijekom 1997. g. u RH je prijavljeno 3117 kazneno odgovornih maloljetnika, odnosno osoba u dobi od navršene 14-18. godine života (130). Od toga je bilo 795 (25,4%) osoba koje su već prije bile prijavljene za počinjena kaznena djela, a od njih je 319 (10,2% ukupno prijavljenih, odnosno 40% onih koji su već prijavljeni) osoba imalo već prije izrečenu odgojnu mjeru. Što se tiče strukture kriminala, 2097 malodobnih (67,3%) osoba počinilo je imovinske delikte, a 345 (11,1%) osoba delikte nasilja nad osobama (i to ubojstva, teške tjelesne ozljede, sudjelovanje u tučnjavama, počinjenje silovanja, razbojništva i razbojničkih krađa, sprječavanje rada službenih osoba i nasilničko ponašanje); 168 (5,4%) osoba je počinilo prometne delikte, dok je 192 (6,2%) osobe počinilo delikte vezane za uporabu sredstava ovisnosti. Među prijavljenim maloljetnicima 154 (4,9%) osoba su bile ženskog spola. Maloljetnici su u ukupnom kriminalu poznatih počinitelja kaznenih djela u RH sudjelovali sa 7,5%. Što se tiče kaznenih sankcija izrečenih maloljetnicima, sudovi su tijekom 1997. godine izrekli kaznene sankcije za 621 maloljetnika. Izvanzavodske odgojne mjere izrečene su za 519 (83,6%) maloljetnika, zavodske odgojne mjere za 94 (15,1%) maloljetnika, dok je samo za 8 (1,3%) maloljetnika izrečen maloljetnički zatvor. Iz tih prikaza se može utvrditi da je kaznena politika sudova prema maloljetnicima koji su počinili teška kaznena djela u RH vrlo blaga (130).



Kod nasilničkog ponašanja i počinjenja nasilnih kaznenih djela, vjerojatno je da počinitelj ima poremećaj ličnosti, pri čemu se s nasilničkim ponašanjem može vezati svaki poremećaj ličnosti u većoj frekvenciji od postojanja u općoj populaciji, s mogućom iznimkom izbjegavajućeg poremećaja ličnosti. Posebno je važno naglasiti da DSM-IV ne poznaje kategorije sadističkog poremećaja ličnosti i psihopatskog poremećaja, premda u praksi kod osoba s kaznenim djelima forenzičari i istraživači naglašavaju psihopatske i sadističke crte, i te su osobe s takvim crtama ličnosti uz antisocijalnu ličnost i paranoidne crte među najčešćim počiniteljima nasilnih kaznenih djela (131). Gotovo uvijek se kod osoba s nasilničkim ponašanjem pronalaze narcističke crte ličnosti, ili potpuni narcistički poremećaj ličnosti, pri čemu treba imati u vidu preklapanje narcističnog i psihopatskog. Tako je instrumentalna nasilnost vezana za narcističke crte ličnosti i sadističke, potom shizoidne i paranoidne osobnosti, dok je impulzivna agresivnost vezana za antisocijalni poremećaj ličnosti ili eksplozivno intermitentni poremećaj (131). Biološka predispozicija za agresivno ponašanje u društvu se često doživljava kao „politički nekorektna“, no, u istraživanjima su potvrđene bihevioralne prediktivne značajke kao što je tzv. dijabolička trijada (enureza, piromanske tendencije i sklonost mučenju životinja) u djece i adolescenata prema kasnijem seksualno nasilničkom ponašanju (132).

Stopa nasilničkog kriminaliteta u SAD (za razdoblje od 1986-2005) je bila 469/100 000 stanovnika, od čega otpada na ubojstva (bez umorstva iz nehata) 5,6/100 000 stanovnika (ili 16700 zabilježenih u godinu dana), nasilna silovanja 31,7/100 000 (93900), pljačke 140,7/100 000 (417100) i nasilni napadi na druge 291,1/100 000 (862900) (131). Procijenjeno je da psihopatske ličnosti čine oko 1% opće populacije, ali se javljaju u 30% zatvorenika, i da su one odgovorne za 50% teških kaznenih djela, dok ih je u slučaju muškaraca, počinitelja ubojstava sa seksualnim značajkama čak 90% (133,134). Muškarci neusporedivo češće nego žene čine nasilna djela, koja se kazneno procesuiraju, i to u rasponu do 9:1, pa su i muškarci u tom rasponu češći u zatvorskoj populaciji i na forenzičkim psihijatrijskim odjelima. Kod kazni zbog nasilnih kriminalnih djela, od psihijatrijskih dijagnoza prevladavaju antisocijalni poremećaj ličnosti i shizoidni poremećaj ličnosti (50% među serijskim ubojicama seksualnih obilježja je shizoidnih i općenito ih je udio među serijskim ubojicama 50 puta veći nego što im je udio u općoj populaciji) (135). Njihova je glavna značajka emocionalna udaljenost i ne-empatičnost na patnju žrtava, a ovakva emocionalna lediranost je karakteristika i osoba iz autističnog spektra, premda treba uvijek naglasiti moguće postojanje narcističnog (psihopatskog) i sadističkog pomaka (135).

Kod procjenjivanja nasilnog ponašanja važno je naglasiti da sadističke crte mogu biti uglavnom vezane za uživanje u dominaciji i ponižavanju i da fizička agresivnost u tih osoba ne mora biti uključena. Dakle znatno je više osoba s psihopatskim (narcističkim) i sadističkim crtama koje nikada neće počinuti nasilno kazneno djelo nego osoba koje će ga počinuti (136). S druge strane, impulzivna nasilnost je češća u osoba s dominantno depresivnim začajkama ličnosti, kod antisocijalnog poremećaja, kao i kod intermitentno eksplozivnog poremećaja. Osobe paranoidnih crta česte su u zatvorima, no, budući da nedostaju epidemiološki podaci o prevalenciji tog poremećaja ličnosti, pitanje je koliki je realni rizik da će takve osobe počinuti nasilno kazneno djelo. Vjerojatno je da osobe s antisocijalnim, psihopatskim i sadističkim crtama predstavljaju najveći rizik za počinjenje nasilnih kaznenih djela za društvo, ali treba uzeti u obzir i druge okolnosti, kao što su sklonost sredstvima ovisnosti, rana traumatizacija unutar obitelji, povijest disfunkcije SŽS-a, kognitivna ograničenja i različite kulturološke čimbenike, te posebice zapaženu aktivnost mučenja životinja u djetinjstvu i adolescenciji (131). Sve ovo je bitno i kod prevencije nasilnog ponašanja, pa i određivanja odgojno-zakonskih mjera i kazni. Pokazalo se da se osobe koje su bile procijenjene u adolescenciji i mladoj odrasloj dobi kao antisocijalne, nakon 40. godine života smiruju i povoljno reagiraju na psihosocijalni tretman, za razliku od osoba koje istodobno s antisocijalnim pokazuju i psihopatska obilježja (137).

Nedavno je objavljeno nekoliko radova o poremećajima ličnosti koji daju pregled terapijskih strategija poremećaja ličnosti, pri čemu je naglašeno da je u protekla dva desetljeća objavljen velik broj istraživanja koji upućuju na optimističnije prognoze od ranijih, u svezi s liječenjem strukturiranom psihoterapijom, farmakoterapijom i psihosocijalnim metodama. Terapeutima se preporučuje da tijekom dijagnostičke evaluacije (posebno kod adolescenata i mlađih odraslih) grandioznost shvate prvenstveno kao narcistični mehanizam obrane, koji se uz pravilno vođenje terapije i eventualno povoljne vanjske životne događaje može razriješiti. Vodeći problemi u usporedbi različitih terapijskih modaliteta u istraživanjima su nedovoljno dugi periodi praćenja, nedostatna procjena komorbiditeta, kao i mali uzorci ispitanika (138). Farmakoterapijski se istražuje terapijski učinak lijekova na glutamatne receptore, stoga što neurotransmitor glutamat utječe na dezinhibiciju, socijalnu kogniciju i disocijativne simptome (139), opioidnu modulaciju (140), te na oksitocin, iako za sada postoje rezultati koji pokazuju da je davanje oksitocina bolesnicima s graničnim poremećajem ličnosti dovelo do smanjenja

kooperativnosti i porasta anksioznosti vezane uz privrženost, u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu, te do farmakološke aktivacije nepovoljnih procesa privrženosti, koji su u podlozi kliničke slike poremećaja ličnosti (141,142). Istraživanja pokazuju povišenu razinu agresije u djece s nesigurnom privrženošću, kao i fizičke akcije bez jasne vanjske provokacije, uz nemogućnost adekvatnog prepoznavanja i reguliranja vlastita afekta, zbog čega postoji problem s kontrolom impulsa, lošom procjenom osjećajnog stanja drugih ljudi (a što je povezano i s vlastitim emocionalnim stanjima), te posljedično takve osobe imaju veći rizik za razvoj tzv. eksternalizirajućih ponašanja, odnosno osobe s lošijom mentalizacijom često zapadaju u agresivna stanja neproporcijalno povodima (143).

## 1.2. NEUROBIOLOGIJA AGRESIVNOG PONAŠANJA

### 1.2.1. Kateholamini i serotonin

Postoji šest biogenih amina s poznatom neurotransmitorskom funkcijom (Tablica 1.5). Tri su spoja kateholaminski neurotransmitori dopamin, noradrenalin i adrenalin, vrlo važan monoaminski neurotransmitor serotonin i monoamin melatonin, te biogeni amin histamin.

**Tablica 1.5.** Monoamini ("biogeni amini")

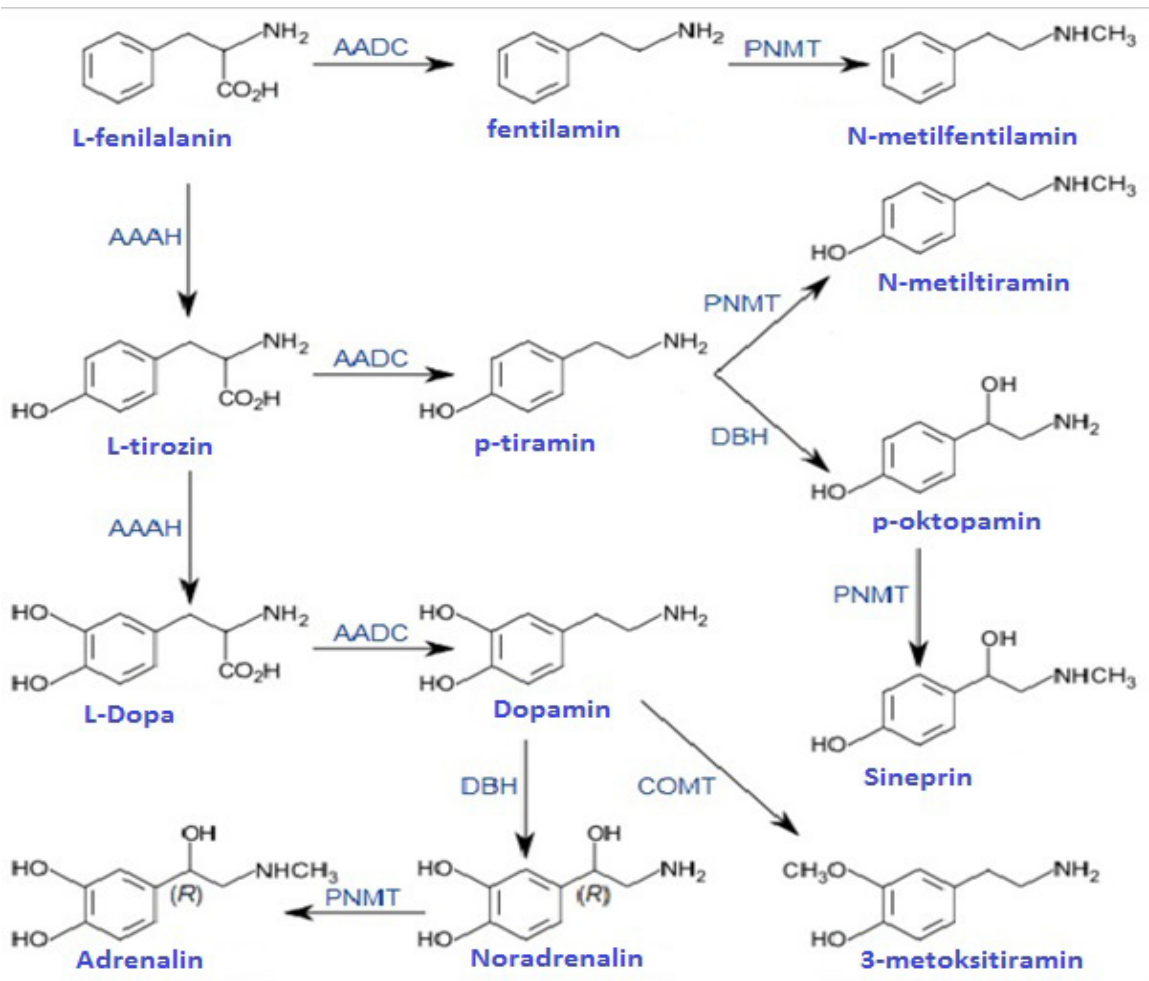
kateholamini	Indolamini	Amin
dopamin	serotonin (5-HT)	histamin
noradrenalin (norepinefrin)	melatonin	
adrenalin (epinefrin)		

Kateholamini imaju u strukturi benzenski prsten s dvije hidroksilne grupe, etilni lanac i terminalnu amino-grupu. Feniletanolamini, kao što je noradrenalin, imaju hidroksilnu grupu na etilnom lancu. Svi kateholamini se sintetiziraju iz aminokiseline tirozin. Sinteza kateholamina se odvija u odgovarajućim neuronima, odnosno stanicama srži nadbubrežnih žljezdi, koji posjeduju enzime nužne za ovu sintezu. Biosinteza kateholamina iz tirozina uključuje četiri enzimatska koraka (144). Prvo se tirozin hidrolizira uz pomoć tirozin hidrosilaze do dihidroksifenilalanina

(DOPA). Za ovu je reakciju nužan kisik i kofaktor tetrahidrobiopterin. Zatim se DOPA procesom dekarboksilacije uz djelovanje enzima dekarboksilaze aromatskih aminokiselina prevodi u dopamin. Dopamin se hidrolizira enzimom dopamin-beta-hidroksilaza (DBH) i nastaje noradrenalin. Na kraju se dodaje metilna grupa djelovanjem enzima feniletanolamin-N-metiltransferaza i iz noradrenalina nastaje adrenalin. Limitirajući korak sinteze kateholamina je hidrolizacija tirozina pomoću tirozin hidroksilaze (145).

### **1.2.2. Sinteza kateholamina**

Dopamin je prvi kateholamin koji se u nizu sintetizira iz DOPA-e, a daljnjom metaboličkom modifikacijom dopamina nastaju noradrenalin i adrenalin (Slika 1.1). Enzim DBH za svoje učinke treba bakar kao kofaktor, a enzim DOPA dekarboksilaza treba za svoju funkciju koenzim piridoksal 5-fosfat (PLP). Limitirajući korak u biosintezi kateholamina je hidrolizacija tirozina (145,146). Dopamin razgrađuju enzimi monoaminooksidaze (MAO-A i MAO-B) i katehol-O-metil transferaza (COMT). Na Slici 1.1. je prikazana sinteza dopamina, noradrenalina i adrenalina: iz L-fenilalanina nastaje L-tirozin djelovanjem hidroksilaze aromatskih aminokiselina s molekularnim kisikom ( $O_2$ ) i tetrahidrobiopterinom kao kofaktorima. Iz L-tirozina nastaje L-DOPA djelovanjem hidroksilaze aromatskih aminokiselina s tetrahidrobiopterinom,  $O_2$ , i željezom ( $Fe^{2+}$ ) kao kofaktorima. Iz L-DOPA-e nastaje dopamin djelovanjem enzima aromatske L-amino kiselinske dekarboksilaze (AADC), s piridoksin fosfatom kao kofaktorom. Osim neurotransmitske uloge dopamin je prekursor u sintezi neurotransmitora noradrenalina i adrenalina. Dopamin se pretvara u noradrenalin djelovanjem DBH, s  $O_2$  i L-askorbinskom kiselinom kao kofaktorima. Iz noradrenalina nastaje adrenalin djelovanjem enzima feniletanolamin N-metiltransferaza (PNMT) sa S-adenozil-L-metioninom kao kofaktorom.



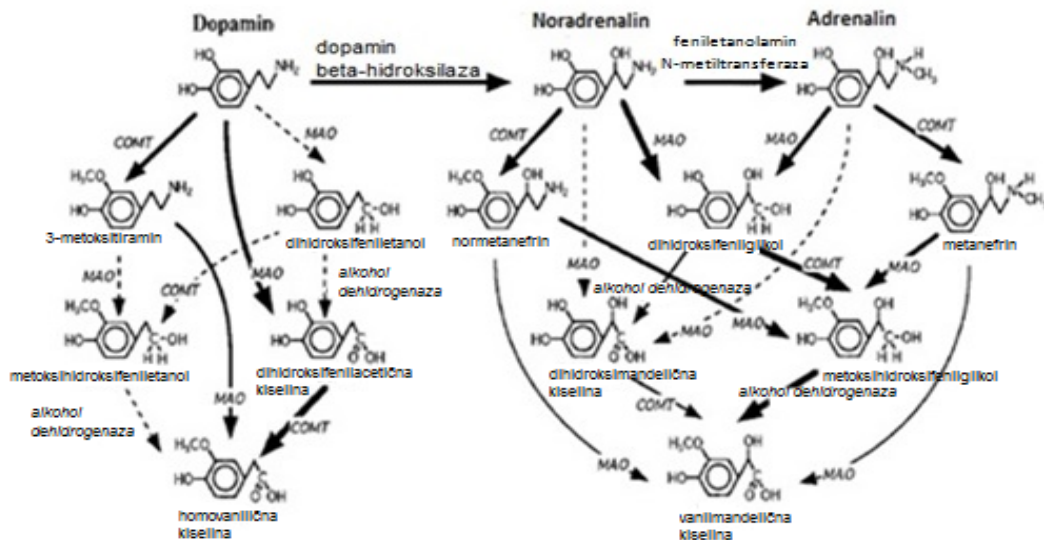
**Slika 1.1.** Put sinteze kateholamina i amina u tragovima u ljudi [modificirano prema: Kenneth J. Broadley (2010) *The vascular effects of trace amines and amphetamines. Pharmacol Ther* 125: 363-375]

Sinteza kateholamina može se blokirati pomoću alfa-metil-p-tirozina, koji inhibira tirozin hidrosilazu. L-DOPA koja se primijeni nakon davanja alfa-metil-p-tirozina poništava njegov učinak, što upućuje da je učinak alfa-metil-p-tirozina na depresivnost, tjeskobnost i pospanost kateholamin-specifičan (147).

### 1.2.3. Razgradnja kateholamina

Kada cirkuliraju u krvi, kateholamini imaju poluvrijeme života od nekoliko minuta. Oni mogu biti razgrađeni ili metilacijom s enzimom COMT ili deaminacijom s enzimom MAO.

Tijekom oksidativne deaminacije kisik se koristi za uklanjanje amino grupe s molekule uz stvaranje aldehida i amonijaka (Slika 1.2).



**Slika 1.2.** Metabolički put degradacije noradrenalina, adrenalina i dopamina [Modificirano prema Lenders JWM i sur (1996) *Specific genetic deficiencies of the A and B isoenzymes of monoamine oxidase are characterized by distinct neurochemical and clinical phenotypes. J Clin Invest, 97:1010-1019.*]

Deaminirani metaboliti su: dihidroksifenilglikol (DHPG), dihidroksifeniloctena kiselina (DOPAC), dihidroksimandelična kiselina (DHMA), dihidroksifeniletanol (DOPET), metoksihidroksifeniletanol (MOPET), homovanilična kiselina (HVA), metoksihidroksifenilglikol (MHPG), i vanilmandelična kiselina (VMA). O-metilirani aminometaboliti su: normetanefrin (NMN), metanefrin (MN) i 3-metoksitiramin ili 3-metoksi-4-hidroksifentilamin (3-MT). Enzimi: dopamin-beta-hidroksilaza (DBH), feniletanolamin-N-metiltransferaza (PNMT), alkohol dehidrogenaza (ADH), MAO, COMT. Proizvodi inaktivacije kateholamina su metanefrin (djelovanjem COMT-a), dihidroksifenilglikol (djelovanjem MAO-A), homovanilična kiselina i vanilmandelična kiselina (148). Koncentracija vanilmandelične kiseline se može mjeriti u mokraći i klasično se veže uz dijagnozu neuroblastoma.

#### 1.2.4. Funkcija kateholamina

Kateholamini djeluju kao neuromodulatori u SŽS-u i kao hormoni u cirkulaciji. Noradrenalin je neuromodulator perifernog simpatičkog sustava i ganglijski neuroni simpatičnog sustava su najvažniji izvor noradrenalina kao glavnog transmitera u perifernom adrenergičnom autonomnom sustavu. Visoka razina kateholamina može biti uzrokovana deficijencijom enzima MAO tipa A (MAO-A), koji je odgovoran za degradaciju kateholamina, što ima za posljedicu značajno povišenje biorasploživosti ovih neurotransmitora. Klinički nastaje stanje slično karcinoidnom sindromu s crvenilom lica i povećanom agresivnošću (149). Kateholamini uzrokuju fiziološke promjene koje pripremaju tijelo za fizičke aktivnosti (odgovor borba ili bijeg), kao što su povećanje frekvencije srca, povišenje tlaka, povišenje razine glukoze i općenito aktivacija simpatičkog sustava. Koncentraciju noradrenalina i adrenalina u sinapsi regulira protein koji se naziva noradrenalinski transporter, pa je tako pokazano da mutacija gena za noradrenalinski transporter uzrokuje ortostatsku hipotenziju (150). Noradrenalin utječe na stanja budnosti i spavanja, održavanja pažnje i regulaciju hranjenja. Noradrenalin i adrenalin djeluju na metabotropne receptore što uobičajeno uzrokuje spori postsinaptički učinak (npr. aktivacija  $\alpha 1$  receptora sporu depolarizaciju, a aktivacija  $\alpha 2$  receptora uzrokuje hiperpolarizaciju, djelovanjem na propusnost  $K^+$  kanala), za razliku od ionotropnih receptora koji uzrokuju brzi postsinaptički učinak koji tipično traje nekoliko milisekundi. Adrenalin je prisutan kao neurotransmitor u mozgu u manjoj koncentraciji nego noradrenalin i dopamin i pronađen je u manje regija mozga od dopamina i noradrenalina. Enzim ključan za sintezu adrenalina, feniletanolamin-*N*-metiltransferaza je u SŽS-u prisutan samo u neuronima koji oslobađaju adrenalin (145). Nije pronađen adrenalin specifični transporter, a noradrenalinski transporter može vezati iz sinaptičke pukotine i adrenalin (145).

Dopamin je široko rasprostranjen u mozgu, ali je najviše prisutan u korpus striatumu, koji prima informacije iz supstancije nigre i ima ključnu ulogu u koordinaciji tjelesnih pokreta. Degeneracija dopaminergičkih neurona supstancije nigre uzrokuje karakterističnu motornu disfunkciju. Dopamin je neurotransmitor važan u psihološkim stanjima motivacije, osjećaja ugone, potvrđivanja bihevioralnih shema, stvaranja navika i mnoga sredstva ovisnosti djeluju tako da utječu na dopaminergičke neurone i sustav nagrađivanja. Dopaminergička aktivnost u sinaptičkoj pukotini završava se ponovnim pohranjivanjem u živčane terminale i okolne glija

stanice, i nju regulira protein dopaminski transporter, koji ga ponovno pohranjuje, dok primjena amfetamina inhibira transporter ponovne pohrane za dopamin i za noradrenalin, kao i vezikularni monoaminski transporter. Noradrenalin transporter je u stanju ponovo pohraniti i dopamin iz sinaptičke pukotine (145). Neke farmakološke tvari, kao što su inhibitori enzima COMT (tolkapon), ili inhibitori MAO, povećavaju bioraspoloživost kateholamina i drugih monoamina. Lijekovi s utjecajem na neurotransitorsku aktivnost su od temeljnog značenja u terapiji neuroloških i psihijatrijskih poremećaja.

### 1.2.5. Smještaj kateholamina

Kateholamini se sintetiziraju u kromafinim stanicama srži nadbubrežne žljezde, postganglijskim vlaknima simpatičkog sustava i u SŽS-u. Dopamin se sintetizira u neuronima dva područja moždanog debla: substanciji nigri i ventralnom tegmentalnom području. Neuron lokus ceruleus su izvor noradrenalina kao neurotransmitora s projekcijama prema mnogim regijama mozga. Adrenalin se u SŽS-u uglavnom nalazi u neuronima lateralnog tegmentalnog sustava i meduli, koji se projiciraju u hipotalamus i talamus (145). Adrenalin se u organizmu osim u sinaptičkim vezikulama, pohranjuje i u vezikulama stanica srži nadbubrežnih žlijezda. Kateholamini se razgrađuju djelovanjem enzima MAO i COMT.

Adrenalin i noradrenalin djeluju vezujući se za odgovarajuće  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  i  $\beta_2$  adrenergičke receptore. Adrenalin se vezuje i za  $\alpha$  i za  $\beta$  receptore podjednakim afinitetom, dok se noradrenalin vezuje s jačim afinitetom  $\alpha$  receptore. Zbog toga postoji i mala razlika u djelovanju ovih amina, pa tako adrenalin preko  $\beta_2$  receptora može djelovati vazodilacijski, a preko  $\alpha_1$  receptora vazokonstriksijski, dok noradrenalin djeluje preko  $\alpha_1$  receptora vazokonstriksijski. Svi ovi receptori su povezani s G proteinima:  $\alpha_1$  receptori aktiviraju preko G proteina fosfolipazu C, koja dovodi do daljnje kaskade učinaka.  $\alpha_2$  receptori inhibiraju preko G proteina adenilciklazu, smanjuje se koncentracija cAMP-a, otvaraju se kalijevi kanali, a zatvaraju kalcijevi kanali, što ima za posljedicu inhibicijski učinak. Postoje pre- i post-sinaptički  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  receptori, čiji smještaj ovisi o regijama. Kloniranjem i sekvencioniranjem je zaključeno da postoje tri podtipa  $\alpha_1$  i tri podtipa  $\alpha_2$  receptora. Kao što je slučaj i  $\beta$  receptorima, njihove značajke vezivanja su jednake na periferiji i u mozgu, međutim, postoje razlike u značajkama sinaptičkih i ekstrasinaptičkih  $\alpha$  receptora (151). Fenilefrin je selektivni agonist  $\alpha_1$  receptora.



Klonidin je selektivni agonist  $\alpha_2$  receptora.  $\alpha_1$  i  $\beta_2$ -receptori aktiviraju preko G proteina adenilciklazu, što dovodi do daljih učinaka kao npr. razgradnje glikogena ili razgradnje masti.  $\beta$  receptori obuhvaćaju podtipove  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  i  $\beta_3$  (ovaj potonji vezuje se za kontrolu metabolizma lipida, adipozitet i pojavu dijabetesa). Sva tri receptora vezuju Gs protein (premda se  $\beta_2$  također vezuje sa Gi), koji aktivira signalni put adenilciklaze (152). Vezivanje agonista uzrokuje povećanje intracelularne koncentracije sekundarnog glasnika cAMP-a, koji u daljnjem slijedu djelovanja aktivira protein kinazu (151).  $\beta_1$  receptori dominiraju u srcu i cerebralnom korteksu, dok  $\beta_2$  receptori dominiraju u plućima i malom mozgu.  $\beta_1$  i  $\beta_2$  receptori često se nalaze u istom tkivu, posredujući često iste fiziološke funkcije, dok se u mozgu koji također sadrži oba navedena tipa  $\beta$  receptora još uvijek ne može diferencirati fiziološka funkcija. U različitim dijelovima mozga više varira gustoća  $\beta_1$  receptora nego  $\beta_2$  receptora, što je vjerojatno povezano sa smještajem  $\beta_2$  receptora u gliji i krvnim žilama (151). Izoprenalin je neselektivni  $\beta$  agonist, dobutamin je selektivni agonist  $\beta_1$  receptora, a metaprotenerol je selektivni  $\beta_2$  agonist.

Dopamin se nalazi u dopaminskim neuronima smještenim u kateholaminske skupine od A8 do A16 u mezencefalonu, diencefalonu, preoptičkom području i u njušnoj lukovici. Dopaminski neuroni čine nigrostrijatalni i mezolimbokortikalni sustav, koji imaju važnu ulogu u modulaciji pokreta, nagrađivanju odnosno razvoju ovisničkog ponašanja (153).

### **1.2.6. Monoamini i agresija**

Smatra se da neurobiološka podloga agresije i agresivnog ponašanja uključuje promjene u funkcioniranju monoaminskih neurotransmitora (dopamina, noradrenalina i adrenalina, zatim indolamina serotonina, te histamina), koji reguliraju agresiju, nasilništvo i smanjuju prag odgovora na podražaje iz okoline (154). Noradrenergički sustav utječe na agresiju na tri razine: hormonalnoj, razini simpatičkog autonomnog sustava i SŽS-a. Simpatički sustav osigurava potrebno funkcioniranje kardiovaskularnog sustava, hormonalni kateholamini osiguravaju metaboličku pripremu (kateholamini u plazmi rastu kod očekivanja sukoba i pri stresu), a središnji noradrenergički sustav omogućuje izvedbu različitih tipova agresivnog ponašanja (razlikovanje socijalno važnih podražaja, porast praga za bol, utvrđivanje memorijskih obrazaca). Zapaža se bifazički učinak noradrenergičke stimulacije s različitim bihevioralnim ishodima (155). Čak je i kod ljudi važna visceralna percepcija, vezana za sinaptičku aktivaciju, te

za emocionalni doživljaj. U kliničkoj praksi je poznato da se farmakološkom blokadom perifernih noradrenergičkih receptora, tj. smanjivanjem somatskih simptoma, može utjecati na emocije straha, tjeskobe, pa i agresivnog ponašanja (155). U animalnim modelima i modelima koji su uključili depleciju noradrenalina ili stimulaciju noradrenalina, dolazi do povećanja razine agresivnosti, koje može biti povezano s različitim tipovima agresivnog ponašanja. Farmakološka manipulacija noradrenergičkog sustava ovisi o vrsti, dozi, načinu primjene kemijske tvari, vrsti i lokalizaciji adrenergičkih receptora u SŽS-u i topičkom utjecaju na receptore (156).

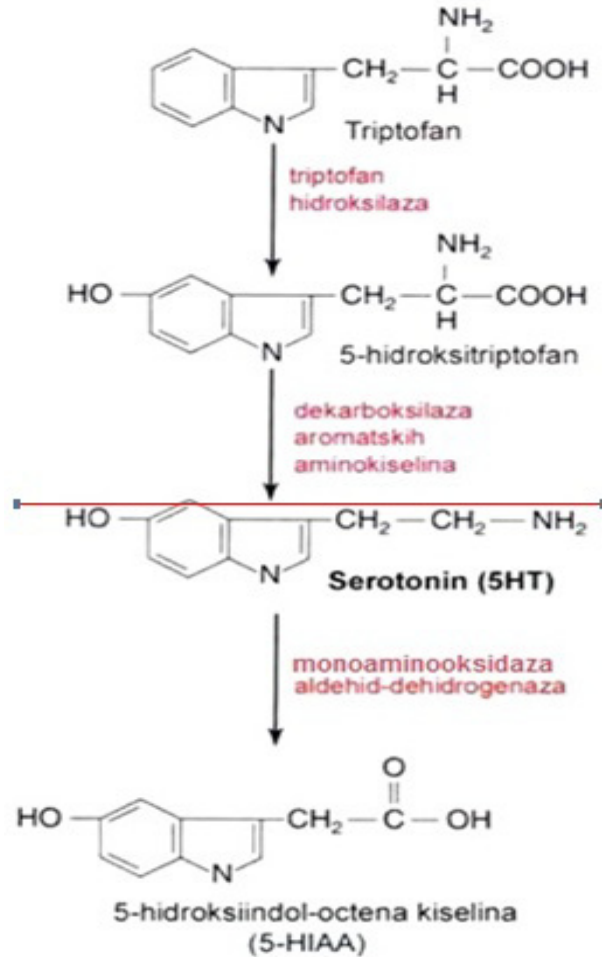
U humanoj farmakoterapiji  $\alpha_2$  agonist klonidin smanjuje agresivno ponašanje, ali taj psihofarmak može i povećati iritabilnost (157). Rezultati modulacije  $\alpha_2$ -adrenoreceptora u agresiji nisu jednoznačni, jer se fenotipski treba razlikovati agresivnost od straha i tjeskobe, te agresivno-napadačke od agresivno-obrambenih akcija (158,159). U animalnom modelu je pokazano da je za osnovni agresivni odgovor važna središnja postsinaptička stimulacija  $\alpha_2$  receptora, dok je povećanje agresivnosti izazvano blokadom  $\alpha_2$  receptora ograničeno na obrambeno držanje, pri čemu važnu ulogu ima i stresom aktivirana os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) i povećana koncentracije glukokortikoida kortikosterona (160). Agresivni odgovor započinje aktivacijom  $\alpha_2$  receptora, no finija modulacija odgovora se nastavlja putem  $\beta$ -adrenoreceptora, što omogućava adaptaciju agresivnog odgovora ovisno o podražajima iz okoliša. Radi toga se blokator  $\beta$ -receptora propranolol koristi u modulaciji agresivnosti u psihofarmakoterapiji (161).

Dopamin je neurotransmitor koji utječe na osjećaj ugone, sustav nagrade i kazne, te zbog toga ima važnu ulogu u razvoju anksioznosti, agresije, nasilja, suicidalnog ponašanja i odgovoru na stres (162). Ulogu kateholamina u agresivnom ponašanju potvrdila su istraživanja koja su pokazala da pojačanje središnje dopaminergičke i noradrenergičke neurotransmisije dovodi do povećanja agresivnosti u animalnim modelima. Ovisnici o kokainu ili amfetaminu, tvari s učinkom na dopaminergičku transmisiju, razvijaju psihotična stanja uz agresivno ponašanje; dok se lijekovi vezani uz modulaciju noradrenergičkog sustava, kao što su  $\beta$ -blokatori, koriste za ublažavanje agresivnog ponašanja (163).

### 1.2.7. Serotonin – sinteza i razgradnja

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) je biogeni monoamin, koji se oslobađa iz rafe jezgara u središnjoj crti moždanog debla. Važan je modulator morfogenetske aktivnosti tijekom razvoja mozga - proliferacije, migracije, diferencijacije i sinaptogeneze (164). U ljudi, primata i sisavaca poznato je 14 presinaptičkih i postsinaptičkih tipova/podtipova serotoninских receptora (metabotropni su svi osim 5-HT3 receptora), koji moduliraju djelovanje 5-HT-a. To su: serotoninски receptori tipa 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 i 5-HT7. Kod serotoninских 5-HT1 receptora, koji su smješteni u SŽS-u i krvnim žilama i učinak im je inhibicijski, postoji 5 podtipova: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E i 5-HT1F, a kod 5-HT2 receptora smještenih u trombocitima, SŽS-u, krvnim žilama i glatkim mišićima s pretežno ekscitacijskim učinkom postoje 5-HT2A, 5-HT2B i 5-HT2C podtipovi. Kod 5-HT3 receptora, smještenih u SŽS-u i gastrointestinalnom traktu, sa ekscitacijskim učinkom, postoje 5-HT3A i 5-HT3B podtipovi. Skupine receptora 5-HT4 i 5-HT6 su smještene u SŽS-u sa pretežito ekscitacijskim učinkom, dok su 5-HT5 receptori u SŽS-u inhibicijski. Tip 5-HT7 receptora su smješteni u SŽS-u, krvnim žilama i gastrointestinalnom traktu, sa ekscitacijskim učinkom. Serotoninergična neuromodulacija ima važan utjecaj na značajke ličnosti i značajke ponašanja (165). 5-HT se sintetizira u SŽS-u (oko 5%) i u enterokromafinim stanicama tankog crijeva (oko 95%). Nastaje iz esencijalne aminokiseline triptofan uz enzime triptofan hidroksilazu (TPH) i dekarboksilazu aromatskih amionokiselina. Za sintezu 5-HT je potreban enzim triptofan hidroksilaza koji je najvažniji i limitirajući čimbenik u njegovoj sintezi, pri čemu se koriste tetrahydrobiopterin i kisik kao kosupstrati, s nastajanjem vode i dihydrobiopterina kao nusprodukata. Postoje dvije izoforme TPH, TPH1 i TPH2 (166), koje su odgovorne za sintezu 5-HT na periferiji (TPH1) i u SŽS-u (TPH2).

5-HT razgrađuje enzim MAO i to oksidativnom deaminacijom, čijim djelovanjem nastaje metabolit 5-hidroksi-indolacetaldehyd, koji se djelovanjem aldehyd dehidrogenaze prevodi u konačni metabolit 5-HT-a, 5-hidroksiindolactenu kiselinu (5-HIAA), koja se iz organizma uklanja bubrezima (167) (Slika 1.3).



**Slika 1.3.** Biosinteza i razgradnja serotonina [modificirano prema: Bortolato M i sur. (2013) *The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. Neuroscience* 236: 160–185]

### 1.2.8. Serotonin u trombocitima

Uz enterokromafine stanice i serotonergičke neurone trombociti u organizmu čovjeka sadrže najveći udio 5-HT (168). Iako se trombociti podrijetlom, strukturno i funkcionalno razlikuju od živčanih stanica, komponente trombocitnog 5-HT sustava su gotovo identične onima u 5-HT neuronima. Sličnosti između trombocita i 5-HT neurona uključuju aktivni transportni mehanizam za 5-HT, tj. serotoninški transporter ili 5-HTT (naziva se još i SERT), 5-HT<sub>2A</sub> receptor, subcelularnu pohranu 5-HT u vezikule, prisutnost enzima MAO-B, neuron specifičnu

enolazu i prisutnost dviju vrsta vezikula. Zbog tih sličnosti trombociti se često koriste kao lako dostupan, ali ograničen model za istraživanje 5-HT sustava u SŽS-u jer se smatra da komponente 5-HT sustava u trombocitima periferni odraz nekih događanja u 5-HT dijelovima SŽS-a (169). Upravo je ta činjenica omogućila istraživanje patogeneze, te praćenja učinka terapije kod određenih psihijatrijskih poremećaja (170). Istraživanja fizioloških karakteristika trombocitnog 5-HT-a u zdravoj populaciji su pokazala da postoji normalna distribucija vrijednosti koncentracije, trend snižavanja vrijednosti koncentracije s godinama, te da spol i godišnje doba ne utječu na koncentraciju trombocitnog 5-HT (171), iako postoje i suprotni nalazi (172). Smatra se da je koncentracija 5-HT-a u trombocitima pojedinca stabilna tijekom vremena, te da se blago snižava tijekom godina (171).

### **1.2.9. Serotonin i agresija**

Skлонost agresivnom ponašanju reaktivnih ili instrumentalnih značajki izazvana je međudjelovanjem većeg broja rizičnih alela/genotipova određenih gena (npr. genskim varijantama za *MAO-A* i *5-HTT*), interakcijama između više različitih gena, i interakcijama između gena i okoliša (tzv. G x E interakcije), stresnim životnim događanjima i izloženosti zlostavljanju (ranoj traumatizaciji). Simptomi reaktivne agresivnosti u djece i adolescenata se liječe pomoću lijekova koji inhibiraju 5-HTT (to su selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina /SIPUS-i/), lijekovima koji djeluju na aktivaciju 5-HT1A receptora (buspiron) ili na blokadu 5-HT2A receptora (atipični antipsihotici risperidon, olanzapin, kvetiapin). Antiagresivni učinci ovise o regiji mozga, dozi psihofarmaka, subpopulaciji receptora na koje lijekovi djeluju, ali i o okolišnim čimbenicima koji utječu na ponašanje. Uvjeti koji potiču veću razinu agresivnosti su uzimanje alkohola ili majčinska agresija, i tada primjena agonista 5-HT1A/1B receptora u medijalnom prefrontalnom korteksu povećava sklonost agresivnom ponašanju (173). PET studija je pokazala veću 5-HT1A distribuciju u prefrontalnom korteksu osoba s većim brojem bodova agresivnosti u samoocjenskom upitniku (174). Gustoća trombocitnih 5-HT2A receptora je viša u osoba s dijagnosticiranim poremećajem ličnosti i općenito u psihijatrijskoj populaciji s većim brojem bodova agresivnog ponašanja i kod samoubojica, što upućuje na vezu s autoagresivnim ponašanjem (175). Značajna povezanost pronađena je između određenih polimorfizama *5-HT2A* gena (T102C, A1438G i His452Tyr) i impulzivne agresivnosti i

antisocijalnog ponašanja u adolescenata (176). Najčešće istraživani polimorfizam na 5-HTT-u je polimorfizam u promotorskoj regiji gena *5-HTT* ili *5-HTTLPR* (polimorfna regija vezana za gen *5-HTT*), koji sastoji od alela sa 14 ponavljajućih jedinica ili kratkog (S) alela, te alela sa 16 ponavljajućih jedinica ili dugog (L) alela. To je funkcionalni polimorfizam, za kojeg se pretpostavlja da je povezan s različitim promijenjenim ponašanjima u psihijatrijskim bolestima, koji utječe na transkripcijsku aktivnost, pa tako nosioci L alela imaju povišenu aktivnost 5-HTT-a prema nosiocima S alela. Istraživanja su uputila da su osobe sa S-alelom sklonije agresivnosti od osoba nosioca LL homozigotnog genotipa (177). Pronađeno je da SS homozigoti obzirom na polimorfizam *5-HTTLPR* u dobi od 15 godina u općoj populaciji imaju veći broj bodova za neuroticizam i povećanu anksioznost kao crtu ličnosti u odnosu na nositelje LL genotipa (178). Većina studija nalazi povezanost impulzivne agresivnosti s nižom razinom metabolita 5-HT-a, 5-HIAA u CSF-u. Životna razina agresivnosti je bila veća u depresivnih osoba s nižom koncentracijom 5-HIAA u CSF-u (179). Osobe sa shizoidnim poremećajem, ali i one bez psihopatskih značajki ličnosti, jače reagiraju na primjenu D-fenfluramina s oslobađanjem prolaktina, što pokazuje intenzivniju aktivnost 5-HT-a, dok je smanjena reakcija pronađena kod osoba s graničnim poremećajem ličnosti, kod zatvorenika i onih s autoagresivnim manifestacijama, te zlouporabom alkohola (180). Pronađena je viša razina 5-HT-a u plazmi kod mladića iz odgojnih institucija koji su počinili nasilna djela (181). U bolesnika s PTSP-om i psihotičkim simptomima pronađena je viša koncentracija trombocitnog 5-HT-a nego kod nepsihotičkih bolesnika s PTSP-om ili kod veterana koji nisu razvili PTSP (182), dok je niža koncentracija trombocitnog 5-HT-a pronađena u pacijenata s dijagnosticiranim poremećajima ličnosti uz višu razinu agresivnog ponašanja tijekom života u odnosu na neagresivne osobe (183).

Skлонost impulzivnom i na frustraciji temeljenom reaktivnom ponašanju osoba graničnog ili antisocijalnog poremećaja osobnosti tumači se razlikama u regulaciji kognitivnih procesa i kontroli afektivnog, što može biti povezano s ekscesivnom reaktivnošću amigdala i odnosom prema ventromedijalnom PFC-u (empatijski potencijal), dorzomedijalnom PFC-u (suzbijanje reakcije) i orbitofrontalnom korteksu (kontrola ljutnje), što ih moduliraju određene komponente serotoninskog sustava (pronađeno je da je snižena koncentracija trombocitnog 5-HT-a u depresivnih bolesnika povezana sa suicidalnim ponašanjem) (8,9,109). Istraživanja pokazuju također povezanost niskih vrijednosti kolesterola i promijenjene aktivnosti serotoninskog sustava

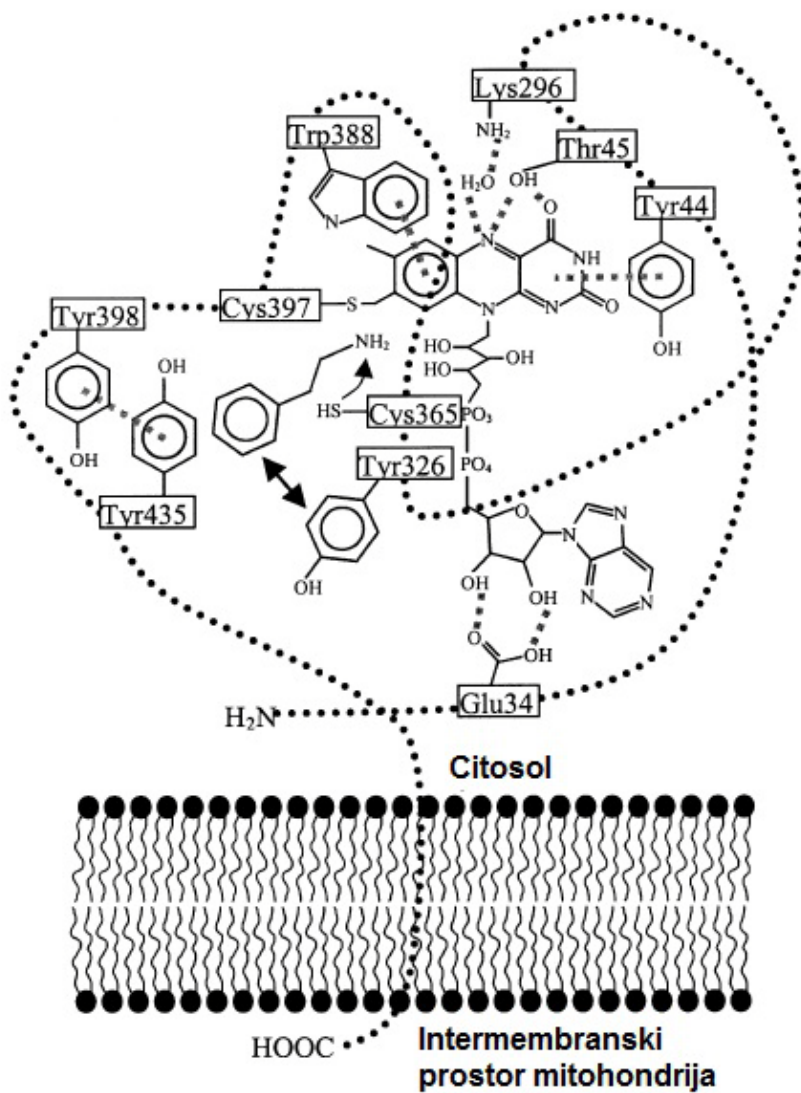
s nasilnim i visoko iritabilnim ponašanjem, kakvo se zamjećuje u suicidalnih pacijenata, a ti su nalazi u skladu s teorijom o smanjenoj serotoninskoj neurotransmisiji zbog izmijenjene mikroviskoznosti plazmatske membrane uzrokovane smanjenom količinom kolesterola (184).

### **1.3. MONOAMINOOKSIDAZA**

#### **1.3.1. MAO-A i MAO-B**

MAO je enzim koji pripada obitelji flavin-monoaminoksidaza, proteinima za koji je kovalentno vezan kofaktor flavin adenin dinukleotid (FAD). MAO je smješten na vanjskoj mitohondrijskoj membrani (185,186) većine stanica u tijelu (187). Oba tipa, MAO-A i MAO-B imaju različite fiziološke funkcije, iako ih karakterizira zajedničko podrijetlo (188). Trombociti u ljudi sadrže samo MAO-B tip, koji je identičan enzimu MAO-B iz frontalnog korteksa (189). MAO-A i MAO-B sadrže 527 i 520 aminokiselina, te im je 70% primarne strukture homologno (190). Dio proteinskog lanca s aktivnim mjestom sastoji se od 9 aminokiselina i kovalentno je vezan za FAD -kod MAO-A podtipa preko Cys-406, a kod MAO-B preko Cys-397 (191). Trodimenzionalne strukture MAO-A i MAO-B su slične (192), a razlikuju se u domeni vezivanja za mitohondrij (193). Aktivno mjesto MAO-A i MAO-B sastoji se od istih aminokiselina na različitim pozicijama: kod MAO-A tipa to su aminokiseline Lys-305, Trp-397, Tyr-407 i Tyr-444; a kod MAO-B tipa Lys-296, Trp-388, Tyr-398 i Tyr-435 (194). Stoga se model aktivnog mjesta može primjeniti na oba enzima (Slika 1.4).

MAO-B je vezan na mitohondrijsku vanjsku membranu putem 39 amino kiselina na C-kraju, premda su moguće i dodatne interakcije proteina i membrane. FAD se veže unutar MAO jednom kovalentnom vezom na Cys-406 u MAO-A i Cys-397 u MAO-B izoformi. Nekovalentne interakcije uključuju Glu-34 (interakcija s ribozom), te Tyr-44, Thr-45, Lys-296, i Trp-388 (interakcija s izoaloksazinskim funkcionalnim dijelom FAD). Prekid bilo koje od ovih veza rezultira inaktivacijom enzima (Slika 1.4.).



**Slika 1.4.** Shematski model MAO aktivnog mjesta [modificirano prema Shih JC(2004)Regulation of MAO-A and MAO-B gene expression. Curr Med Chem 11: 1995–2005]

### 1.3.2. Funkcije MAO

MAO je enzim koji katalizira oksidativnu deaminaciju endogenih i egzogenih amina i ima važnu ulogu u metabolizmu neurotransmitora, neuroaktivnih i vazoaktivnih amina u SŽS-u i perifernim tkivima. Specifične reakcije katalizirane s MAO uključuju razgradnju adrenalina i noradrenalina do dihidroksimandelične kiseline, metanefrina i normetanefrina do vanilmandelične kiseline, dopamina do dihidroksifeniloctene kiseline i metoksitiramina do homovanilične kiseline. Oba tipa MAO su važna za inaktivaciju monoaminskih



neurotransmitora: MAO-A razgrađuje primarno 5-HT, noradrenalin i adrenalin, dok MAO-B razgrađuje  $\beta$ -feniletilamin i benzilamin. Oba podtipa razgrađuju dopamin, triptamin i tiramin (195). Smatra se da MAO-B može preuzeti funkciju MAO-A tipa i obrnuto u situacijama kada jedan enzim nedostaje i kada su substrati za te enzime dostupni u visokim koncentracijama (196,197). Zbog vitalne uloge koju imaju MAO enzimi u inaktivaciji neurotransmitora, poremećaj aktivnosti oba tipa MAO se povezuje s pojavom mnogih psihijatrijskih i neuroloških poremećaja (198,196), kao što su shizofrenija, depresivni poremećaj (199), ADHD, poremećaji zbog uzimanja sredstava ovisnosti, PTSP (200,201) i migrena (202,196). Pokazalo se da aktivnost oba tipa MAO utječe na crte ličnosti puno više nego sam genotip, pa je tako aktivnost MAO-A, određena PET-om s radioaktivnim klogilinom kao ligandom, povezana sa značajkom agresivnosti kod zdravih muškaraca nepušača bez obzira na genotip (203). U osoba koje pate od kombiniranog deficita MAO-A i MAO-B dolazi do većeg porasta feniletilamina u odnosu na osobe koje imaju MAO-B deficit, što upućuje da MAO-A može dijelom zamijeniti MAO-B u degradaciji amina u tragovima in vivo (148).

### **1.3.3. Smještaj MAO**

MAO-A je lokaliziran na vanjskoj mitohondrijskoj membrani u presinaptičkim terminalima projekcijskih kateholaminskih (dopaminergičkih i noradrenergičkih) neurona (204), ali i u astrocitima, te stoga ima važnu ulogu u presinaptičkoj regulaciji raspoloživosti kateholaminskih neurotransmitera, ali i ekstrasinaptičkoj inaktivaciji nakon oslobađanja (204). MAO-A aktivnost je već nakon rođenja slična onoj u odraslih osoba, pa se pretpostavlja da je važna za katabolizam monoamina prije rođenja. Ekspresija MAO-B pojavljuje se tek postnatalno i potom se povećava (205). Oba MAO enzima se nalaze u većini ljudskih tkiva, u SŽS-u i izvan njega: MAO-A u stanicama jetre, vaskularnog endotela pluća, stanicama gastrointestinalnog trakta i placenti, a MAO-B se uglavnom nalazi u trombocitima (194). Unutar SŽS-a MAO-B se nalazi u 5-HT neuronima, histaminskim neuronima i glia stanicama. Postoje vrlo male kinetičke razlike između trombocitne MAO-B i moždane MAO-B u ljudi, i one se mogu objasniti utjecajem membranskog mikrokruženja (206).

### 1.3.4. MAO inhibitori

MAO-A inhibitori se koriste kao antidepresivi, dok se MAO-B inhibitori koriste u liječenju Alzheimerove i Parkinsonove bolesti. U ispitanika koji su primali MAO-B inhibitor došlo je do povećanja koncentracije konjugiranog normetanefrina i smanjenja koncentracije dihidroksifenil glikola u plazmi, što je rezultiralo povećanjem odnosa ova dva metabolita; dok je koncentracija homovanilične kiseline u plazmi izrazito smanjena u osoba s kombiniranom deficijencijom oba MAO izoenzima u odnosu na osobe sa selektivnom MAO-A deficijencijom (148). Kod osoba s kombiniranim MAO-A i MAO-B deficijencijom urinarna ekskrecija dopamina je povećana, a koncentracije deaminiranih kateholaminskih metabolita dihidroksifenilglikola, metoksihidroksifenilglikola i vanil-mandelične kiseline u plazmi je smanjena, uz kompenzatorno povišenje koncentracije O-metiliranih aaminskih metabolita, što upućuje na dostupnost metaboličkog puta O-metilacije (148).

Nespecifični MAO inhibitori, koji nisu selektivni za MAO-A ili MAO-B tip, mogu dovesti do simptoma intoksikacije, ako se uzimaju s hranom koja sadrži tiramin (tzv. učinak sira), budući da inhibicija MAO-A enzima dovodi do rasta tiramina u serumu, što izaziva hipertenzivne krize. Reverzibilni i selektivni MAO-A inhibitori (RIMA) pokazuju antidepresivni učinak, ali bez tih nuspojava (207). Selektivni inhibitori MAO-B nemaju nuspojavu hipertenzivne krize jer MAO-B razgrađuje prvenstveno dopamin. Alzheimerova i Parkinsonova bolest su povezane s povećanom aktivnošću MAO-B u mozgu (208,209). Istražen je znatan broj MAO-B inhibitora (197), dok s druge strane ne postoji velik broj tvari koje bi pojačale aktivnost MAO-B. Litij pojačava aktivnosti trombocitne MAO-B, ali rezultati nisu konzistentni (210). Neki ireverzibilni MAO-B inhibitori pokazuju povoljne terapijske učinke u Alzheimerovoj i Parkinsonovoj bolesti (211,197). Smatra se da su ti neuroprotektivni učinci posredovani smanjenom produkcijom vodikovih peroksida, te njihovim antiapoptotskim učincima i utjecajem na ekspresiju gena, što dovodi do povećanja neuroplastičnosti i preživljenja neurona (197). Novija istraživanja streme pronalasku lijekova koji su dizajnirani kao ligandi multiplih ciljeva, u kojima je jedan od ciljeva selektivna ireverzibilna inhibicija MAO (197,212).

### **1.3.5. MAO i pušenje**

Pušenje odnosno različiti spojevi iz dima cigareta značajno inhibiraju aktivnost MAO-A i MAO-B, pa je tako pokazano da 2-naftilamin i tetrahidroizokinolin inhibira obje MAO forme, i da je 2,3,6-trimetil-benzokinon još potentniji neselektivni MAO inhibitor od 2-naftilamina i tetrahidroizokinolina (213). Inhibicijski učinak spojeva iz duhanskog dima na MAO-A i MAO-B aktivnost dokazan je na ljudskom mozgu u studijama koje su koristile PET (214,215). Pronađeno je da pušenje jedne cigarete ne izaziva mjerljivi pad aktivnosti MAO-B u mozgu nepušača (216). Međutim, inhibicija MAO-B u mozgu pušača ostaje na istoj sniženoj razini 10 minuta, ali mjerljivo snižena i 11 sati nakon pušenja, što pokazuje dugotrajni učinak pušenja na aktivnost MAO-B (216). Niža aktivnost MAO-B za 40% pronađena je u pušača cigareta u odnosu na nepušače (217). Aktivnost MAO-B u trombocitima je snižena kod zdravih osoba koje su pušači u odnosu na nepušače (187,218,219). Psihijatrijski bolesnici (sa shizofrenijom, depresijom), ali i mladi sa poremećajem ophođenja puše puno češće nego zdrave osobe. To se često naziva „samoliječenjem“ i može se objasniti učinkom nikotina iz dima cigareta koji povećava razinu dopamina, 5-HT-a i noradrenalina, te učincima drugih substanci iz dima cigareta koje snižavaju aktivnosti MAO-A i MAO-B (217). Spojevi čija razina u krvi korelira sa stupnjem inhibicije aktivnosti trombocitne MAO-B su: tiocijanat, tetrahidroizokinolin, 2,3,6-trimetil-benzokinon, kotinin. Pronađeno je da je riječ o ireverzibilnoj inhibiciji MAO-B i MAO-A tipa, a budući da je učinak inhibicije dugotrajan, on može imati i antidepresivni učinak (214). Ta je teorija potvrđena podacima kako depresivne osobe, koje pokušaju prestati pušiti, ulaze u depresivne epizode i pogoršanje bolesti (217). Kod zdravih studenata utvrđeno je da oni s vrlo niskom aktivnošću trombocitne MAO-B puše više nego studenti s vrlo visokom aktivnošću tog enzima (220).

### **1.3.6. Aktivnost trombocitne MAO-B i poremećaji ponašanja**

Aktivnost trombocitne MAO-B je stabilna tijekom godina života, s određenim porastom aktivnosti nakon 40-te godine, vjerojatno radi razlika u membranskom mikrookruženju enzima. Povišenje aktivnosti trombocitne MAO-B nakon 40-te godine je vjerojatno uzrokovano starenjem, odnosno određenom degeneracijom, i zbog toga je MAO-B aktivnost povišena u neurodegenerativnim bolestima kao što su Alzheimerova, Parkinsonova ili Huntingtonova bolest,

iako je njihova patogeneza različita (221). Aktivnost MAO-B inhibira se pomoću selektivnog inhibitora L-deprenil (selegilin) i pušenja (222), i značajno je niža u muškaraca nego u žena. Normalna aktivnost MAO-B stvara oksidacijske produkte koji oštećuju stanicu (223). Neke studije upućuju na važnu ulogu amina u tragovima, koji su supstrat MAO-B enzimu, u patofiziologiji psihijatrijskih poremećaja (224).

Snižena aktivnost trombocitne MAO-B povezana je s različitim psihijatrijskim i neurodegenerativnim poremećajima (196,198) i značajkama ličnosti (187,225,226,227), kao što je žudnja za senzacijama i bihevioralna dezinhibicija. Ta se povezanost objašnjava hipotezom da je aktivnost trombocitne MAO-B marker za aktivnost središnjeg 5-HT sustava (228,187), te je radi toga povezana s vulnerabilnošću za različite psihijatrijske poremećaje (229,230). Promijenjena MAO-B aktivnost pronađena je u kod depresivnih, suicidalnih, impulzivnih osoba i nakon reakcija na stresne događaje, a u juvenilnoj delikvenciji povezana je sa žudnjom za novotarijama, senzacijama i impulzivnošću, problemima socijalne prilagodbe, što su predisponirajući čimbenici za određena promijenjena ponašanja (231). Smatra se da je aktivnost MAO-B u trombocitima općeniti pokazatelj psihopatoloških značajki, loše kontrole impulsa, ekstroverzije, disinhibiranih ponašanja, i drugih rizičnih ponašanja (187,227,231). Promijenjena aktivnost trombocitne MAO-B je povezana s agresivnim i psihopatskim crtama ličnosti (5). Longitudinalno istraživanje (232) uputilo je na povezanost aktivnosti MAO-B u trombocitima sa simptomima poremećaja pažnje i hiperaktivnosti u adolescenata od 15 do 18 godina, međutim kad se isključio učinak pušenja ta je povezanost nestala (232). Aktivnost trombocitne MAO-B je pod utjecajem spola i adolescentice imaju značajno višu razinu aktivnosti trombocitne MAO-B od adolescenata (232). Pronađena je povezanost niske aktivnosti trombocitne MAO-B i ADHD-a, budući da je slaba kontrola impulsa i sklonost riskantnom traženju uzbuđenja dio tog kliničkog sindroma (233). I u našoj populaciji, u djece s ADHD-om, stare 9 godina, koja nisu bili pušači, aktivnost trombocitne MAO-B bila je značajno snižena prema aktivnosti tog enzima u kontrolne djece (234). Kako bi se potvrdio taj nalaz, djeca s ADHD-om su podijeljena prema simptomima na onu s predominantno hiperaktivnim/impulzivnim simptomima, predominantno nepažljivim i kombiniranim simptomima, i aktivnost MAO-B u trombocitima bila je i dalje značajno snižena u tim skupinama prema aktivnosti enzima u kontrolnoj djeci (234). Agresivnost i hiperaktivnost u ranijim godinama života u populaciji djece izvan mreže psihijatrijske službe bila je povezana sa sniženom aktivnošću trombocitne MAO-B mjerenom u odrasloj dobi (235). Promijenjena

aktivnost MAO-B može biti povezana s rizikom za početak pušenja (227). Moguće je da djeca s poremećajem pažnje, koji je često povezan s agresijom u mladima, češće eksperimentiraju s pušenjem u adolescenciji radi utjecaja nikotina na poboljšanje kognitivnih funkcija, do kojeg dolazi radi aktivacija mezolimbickog dopaminergičkog sustava (236). Djeca puše jer pušenje utječe na regulaciju raspoloženja i kontrolu impulsa. Središnja MAO-B aktivnost jest povezana s regulacijom dopaminergičnog sustava i bihevioralnim značajkama pojedinca, kao i neizravnim utjecajem na serotoninergički sustav. Smatra se da je promijenjena aktivnost trombocitne MAO-B periferni pokazatelj poremećaja ponašanja, kao što su agresivno, impulzivno i hiperaktivno ponašanje (187). Ta se pretpostavka temelji na činjenici da je MAO-B aktivnost u trombocitima genetički stabilna značajka pojedinca, te se povezuje s nizom kompleksno uvjetovanih psihijatrijskih entiteta i značajki ličnosti, npr. sa sociopatskim ponašanjem (187). Aktivnost trombocitne MAO-B je promijenjena u zatvorenika i povezuje se sa značajkama ličnosti antisocijalnih struktura (237), s impulzivnosti, hedonističnim značajkama i općenito psihijatrijskim morbiditetima (230,238,239), ali i sa sklonošću kriminalitetu, nasilničkom ponašanju i disocijalnom ponašanju (240). Ti nalazi upućuju na povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B s multi-impulzivnim i dezinhibiranim ponašanjem (241,242). Pokazalo se da je MAO-B aktivnost kod ljudi povezana s depresijom, suicidalnošću, impulzivnošću i reakcijom na stres (243). U studiji koja je uključila velik broj blizanaca pronađena je povezanost bodova za neuroticizam i aktivnosti trombocitne MAO-B (244). Čak je i u novorođenčadi otkriveno da bebe s nižom razinom aktivnosti trombocitne MAO-B imaju veći broj bodova na skalama koje pokazuje glasnije javljanje i veću motoričku aktivnosti, te niži broj bodova na skalama koje mjere mogućnost da ih se utješi (245).

Na uzorku mladih delikvenata aktivnost trombocitne MAO-B bila je značajno povezana s pušenjem i s prospektivnom karijerom kriminalca (225,187). Naime, pokazano je da osobe s nižom aktivnošću trombocitne MAO-B vjerojatnije nastavljaju kriminalnu karijeru (225,187). Rijetke su studije koje su uključile mlade delikvente, te je od osobitog značenja studija koja je povezala kontinuitet u kriminalnom ponašanju s aktivnošću trombocitne MAO-B, i to usporedbom kriminalaca od karijere s disocijalnim ponašanjem u dobi od 15 godina sa skupinom osoba koje nemaju zabilježeno takvo ponašanje s 15 godina (187). Razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B u odnosu na spol, kao i sklonost unošenja alkohola, za koju se vezuju razlike u koncentraciji MAO-B proteina, su čimbenici zbog kojih se rezultati iz literature mogu

značajno razlikovati (198). U reprezentativnom uzorku djece i adolescenata nije pronađena povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B sa zlouporabom alkohola i droge (246). Oba su MAO tipa odgovorna zbog međusobnih interakcija za razvoj značajki osobnosti. Razvoj bihevioralnih obilježja uvjetovan je okolišnim čimbenicima, kao i raznim biološkim čimbenicima povezanih s aktivnošću MAO enzima, te spolom (247). U žena je pronađena povezanost snižene aktivnosti MAO-B u trombocitima s rizičnim ponašanjem u prometu i kod simptoma prkosljivog poremećaja ponašanja (248,249).

Aktivnost MAO-B u trombocitima može biti i značajno povišena u poremećajima ponašanja, pa je tako pronađeno da je povišena u agitiranih prema neagitiranim psihijatrijskim bolesnicima (242). Pronađena je značajno povišena MAO-B aktivnost u trombocitima veterana s PTSP-om koji su razvili psihotičke simptome (200) prema onima bez takvih simptoma. Kako aktivost MAO-B u različitim psihopatološkim ponašanjima može biti snižena, ali i povećana, smatra se da su otkloni od uobičajenih vrijednosti oni koji predstavljaju biološku vulnerabilnost jer su značajke ličnosti i poremećaji ponašanja komplicirani neurobiopsihosocijalni poremećaji, koji ne uključuju samo promjene određenog monoamina i to svakako ne samo u jednom smjeru (200,250,219,239,242). Pitanje je li snižena aktivnost MAO-B u trombocitima nastala zbog poremećaja ponašanja, ili je poremećaj ponašanja nastao zbog te snižene aktivnosti, nema još definitivni odgovor, budući da u rijetkim slučajevima delecije gena za ovaj protein nisu nađene značajne promjene u ponašajnim značajkama ličnosti (148).

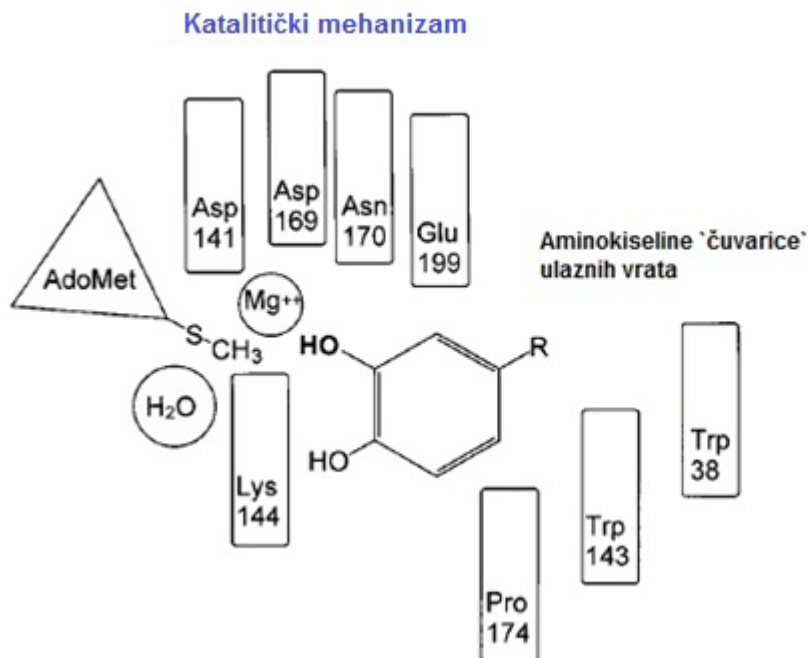
#### **1.4. Katehol-o-metil transferaza (COMT)**

Intracelularni enzim COMT je vrlo važan enzim obitelji metiltransferaza koji razgrađuje kateholaminske neurotransmitore i kateholne estrogene i na taj način regulira njihovu koncentraciju. COMT katalizira *O*-metilaciju kateholamina (dopamina, adrenalina i noradrenalina) i to prijenosom metilne skupine sa *S*-adenozil-L-metionina na hidroksilnu skupinu kateholne jezgre različitih supstrata. COMT inaktivira dopamin, noradrenalin, adrenalin, kafein, i estrogene, te radi toga ima važnu ulogu u kogniciji, pobudljivosti, osjetljivosti na bol, te odgovoru na stres u ljudi (251). Enzim COMT se sastoji od 7 aminokiselinskih lanaca raspoređenih u  $\beta$  ploču i umetnutih između  $2\alpha$  uzvojnice (252,253). Pomoću enzima COMT se dopamin metabolizira u 3-metoksitiramin (251). U trodimenzionalnoj enzimskoj COMT strukturi

važno je S-adenozil-L-metionion (Ado-Met) vezno mjesto i katalitička domena za degradaciju kateholamina. COMT katalizira transfer metilne grupe s Ado-Met supstrata na hidroksilne grupe kateholaminskih supstrata u nazočnosti iona  $Mg^{2+}$ . Aktivno mjesto COMT enzima je plitka pukotina na vanjskoj površini enzima, te se stoga Ado-Met skupina veže prva, potom ioni Mg, te na kraju kateholaminski supstrat (253). Kataboličke aminokiseline, kao što je Lys144, čuvaju i uokviruju ulazna vrata (254) (Slika 1.5). COMT postoji u dva oblika, citosolni oblik sastavljen od 221 aminokiselinskog ostatka (S-COMT) i oblik vezan za membranu (MB-COMT) koji se sastoji od 271 aminokiselinskog ostatka. S-COMT ima molekularnu masu od 24,4 kDa, dok MB-COMT ima molekularnu masu od 30 kDa (255,256). Oba se oblika COMT proteina uglavnom nalaze u većini tkiva kod čovjeka. Međutim, u mozgu ima više dužeg oblika, MB-COMT (257), dok je u perifernim tkivima (jetra i krv) češće zastupljen S-COMT (255,256,258). Zbog razlika u smještaju, dva oblika proteina COMT imaju i različite uloge, pa tako MB-COMT razgrađuje dopamin, dok S-COMT ima ulogu u detoksikaciji i metabolizmu kateholnih tvari i supstrata (259). Kod određenog stupnja saturacije supstratom, S-COMT funkcionira dva puta učinkovitije od MB-COMT-a (260).

Ekspresija proteina COMT varira u različitim dijelovima mozga, npr. u nukleusu kaudatusu je slabije izražena, u ventralnom mezencefalonu je niska, dok je u prefrontalnoj kori ekspresija veća i tu COMT ima vrlo važnu ulogu u degradaciji dopamina, te time određuje koncentraciju dopamina u sinaptičkoj pukotini jer u toj regiji je vrlo mala ekspresija dopaminergičkog transportera (258,261). U ljudi i drugih primata dopaminska neurotransmisija i njezina razgradnja pomoću enzima COMT je značajna za kognitivno funkcioniranje posredovano prefrontalnim korteksom (262).

COMT nije nazočan u presinaptičkim dopaminskim terminalima, već u postsinaptičkim neuronima i glija stanicama. COMT je smješten u neuronima korteksa i strijatuma postsinaptički, koji primaju projekcije dopaminskih neurona, te je degradacija dopamina proces koji se dešava u postsinaptičkim neuronima (263). COMT je praktički odsutan u dopaminergičkim neuronima supstancije nigre i ima ga vrlo malo u ventralnom tegmentalnom području i lateralnom području supstancije nigre, dok su skupine koje šalju projekcije prema striatumu pokazale potpunu odsutnost COMT-a. Neuronima skupine ventralnog područja supstancije nigre, projiciraju se u neurone strijatuma i amigdale (264).



**Slika 1.5.** Shematski prikaz COMT katalitičkog mjesta s ključnim aminokiselinama (prikazane pravokutnicima),  $Mg^{2+}$ , i molekula vode, s Ado-Met i katehol-supstratom [modificirano prema Mannisto Pekka T i sur (1999) *Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT Inhibitors. Pharmacol Rev. 51: 593-628*].

## COMT inhibitori

COMT inhibitori djelomice obnavljaju memorijske deficite izazvane davanjem kolinergičkih toksina u bazalnu gangliju Meynertovu jezgru (265). Terapija levodopom u Parkinsonovih bolesnika troši Ado-Met pričuvenu u mozgu zbog povećanja O-metilacije, dok egzogeno davanje Ado-Met uzrokuje potrošnju dopamina u frontalnom korteksu i nigostriatumu (266). PET studije su dokazale da COMT inhibitori znatno poboljšavaju raspoloživost 6-18F-fluoro-L-dope u mozgu, što upućuje na korisnost razvoja lijekova koji bi uz inhibicijski učinak na dopa dekarboksilazu na periferiji (uz levodopu), bili i inhibitori COMT-a. COMT inhibitori smanjuju razinu 3-O-metildope, važnog razgradnog metabolita levodope (267). Liječenje nitekaponom ne utječe na razinu dopamina, noradrenalina i adrenalina u plazmi, premda inhibitori COMT-a utječu na kateholaminske metabolite u plazmi, smanjuju razinu metoksihidroksifenilglikola i povećavaju razinu dihidroksifenilacetične kiseline (268). Uporaba



inhibitora COMT-a nije još klinički zaživjela zbog rijetkih, ali opasnih nuspojava (fulminantni hepatitis, sindrom sličan malignom neuroleptičkom, što upućuje na važnost razvoja COMT inhibitora koji nisu nitrokateholske strukture), pa se propisuje samo u SAD-u za rezistentne bolesnike s Parkinsonovom bolešću. Najčešća je nuspojava uporabe COMT inhibitora pogoršanje levodopom izazvane diskinezije. Za buduće farmakokinetičke studije bit će važno utvrditi utjecaj COMT inhibitora na degradaciju katehol-estrogena i drugih supstrata kateholaminske strukture (254).

### 1.5. Geni za *COMT* i *MAO* i agresija

Na promijenjena ponašanja, pa tako i agresivno ponašanje, mogu utjecati uz čimbenike iz okoline i genetički čimbenici, odnosno varijacije gena, i to najčešće polimorfizmi gena kandidata koji kodiraju neurobiološke substrate povezane s tim ponašanjima, i koji mogu objasniti određene promjene u agresivnosti, u psihopatološkim fenotipovima, ali i u odgovoru na farmakoterapiju usmjerenu k suzbijanju agresije (79). Međutim, varijante određenih gena povezanih s poremećajem ophođenja još nisu potpuno istražene (269,270). Studije na blizancima i posvojenim osobama upućuju da je 50% varijacija u antisocijalnom ponašanju povezano s određenim varijantama gena (269). Većina studija dovodi u vezu agresivnost sa poremećajima serotoninskog i dopaminergičkog sustava (270,271). Među različitim genima, varijante gena za *COMT* i *MAO* su najčešći kandidati za razumijevanje biološke podloge različitih fenotipova agresivnosti (163). Treba istaknuti da su učinci pojedinačnih gena na različita ponašanja vrlo mali jer su patološka ponašanja pod utjecajem različitih interakcija između više gena i čimbenika iz okoline. Psihosocijalni utjecaj okoliša može dovesti do epigenetičkih promjena koje mogu doprinijeti većoj sklonosti antisocijalnom ponašanju (272). Antisocijalno ponašanje je raširen socijalni i financijski problem za svako društvo. Premda je nasljeđivanje takvog ponašanja, odnosno disocijalnih crta ličnosti visoko, ipak su rezultati istraživanja gena kandidata koji su odgovorni za takav razvoj ličnosti nekonzistentni. Raspon životne prevalencije antisocijalnog ponašanja je do 12% i takvi pojedinci predstavljaju visoke troškove za društvo, i to i desetak puta veće od zdravih članova društva, radi povećanih troškova zdravstvenog i socijalno sektora (273,20). Stoga su istraživanja koja mogu pružiti raniju dijagnostiku i individualiziraniji tretman vrlo važna. Bitna značajka disocijalnih ličnosti je

povećana razina agresivnosti. Podatci koji upućuju na obiteljsku koncentraciju disocijalnih osoba pokazuju da će u nekoj društvenoj sredini samo 10% obitelji biti odgovorno za više od 50% kažnjivih djela (274). Ovi nalazi upućuju i na važnost čimbenika nasljeđivanja u transmisiji rizika antisocijalnog ponašanja. Studije usvojenika pokazuju da su genetički čimbenici odgovorni za 40-50% populacijskih razlika rizika (275). Međutim, kao i kod drugih psiholoških fenotipova, genetička podloga je kompleksna i antisocijalno ponašanje je uvjetovano varijantama različitih gena, njihovom međusobnom utjecaju u interakciji s čimbenicima okoliša (269).

Varijante gena za *MAOA* su često istraživane u poremećajima ponašanja, s naglaskom na agresivno, a posebice je istraživana polimorfizam opisan kao varijabilni broj uzastopnih ponavljanja (VNTR) na 5'-kraju *MAOA* gena. Zaključeno je u *in vitro* uvjetima da taj polimorfizam utječe na aktivnost promotorske regije gena i posebice na aktivnost serotoninergičkog sustava u mozgu (276). Taj se polimorfizam prema broju uzastopnih ponavljanja može grupirati prema relativnoj transkripcijskoj aktivnosti u nosioce visoke ekspresije (alel povezan s visokom aktivnosti MAO-A koji uključuje 3.5 ili 4 ponavljanja) i nosioce niske ekspresije *MAO-A* (alel povezan s niskom aktivnosti MAO-A koji uključuje 3 i 5 ponavljanja) (276,277). Međutim, rezultati tih studija nisu jednoznačni, pa je tako pokazano da je *MAOA uVNTR* polimorfizam značajno povezan sa značajkama ličnosti kao što je agresivno ponašanje (278,277), dok druge studije to nisu potvrdile (279,280,242,201). Smatra se da su osobe s varijantom *MAO-A VNTR* koja je povezana s nižom ekspresijom enzima (MAOA-L) sklonije impulzivnom reagiranju, odnosno intezivnije odgovaraju na percipiranu provokaciju (281). Pretpostavlja se da uz sam genotip i izloženost ranoj traumatizaciji u djetinjstvu predstavlja rizik za stremljenje prema fizičkoj agresivnosti u kasnijoj životnoj dobi (282,283). Najviše istraživani gen kandidat povezan s poremećajem ophođenja jest upravo *MAOA*. Poznata je studija osam muških članova Danske obitelji s rijetkom delecijom X kromosoma, što zahvaća i lokus *MAOA* gena (284). Taj je selektivni manjak vezan za mutaciju na 8. egzonu bio klinički karakteriziran graničnom inteligencijom, poremećajem kontrole impulsa, pokušajima silovanja, paležima i izraženom agresijom (284).

*MAOA* i *MAOB* geni su smješteni jedan uz drugog na lokaciji Xp11.4-p11.3 i sadrže svaki po 15 egzona. Smatra se da postoji određena povezanost između ekspresije *MAOA* i *MAOB* gena i aktivnosti trombocitne MAO-B, koja, navodno, objašnjava 10% varijance aktivnosti MAO-B (285). Oba *MAO* gena pokazuju istu intronsko-egzonsku organizaciju svojih 15 egzona

upućujući da su nastali iz istog zajedničkog gena pretka prije više milijuna godina (188). Kloniranjem *MAO* gena je pokazano da je humani MAO-B enzim u trombocitima identičan MAO-B enzimu u frontalnom korteksu, što podupire hipotezu o identičnoj aktivnosti trombocitne MAO-B s moždanom MAO-B (185). Uspoređivani su neurokemijski fenotipovi pojedinaca s genetički determiniranim manjkom *MAOA*, kombiniranim manjkom *MAOA* i *MAOB* gena i fenotip dvoje ljudi koji su imali mikrodeleciju na X kromosomu koja izaziva selektivni gubitak funkcije *MAOB* gena (148). Ta je delecija lokalizirana na 5. intronu *MAOB* gena koja se kod opsežnije proksimalno usmjerene delecije pretvara u Norrijevu bolest. Nasuprot selektivnom manjku *MAOA* gena, koji uzrokuje i graničnu kognitivnu funkcionalnost i abnormalni uzorak ponašanja, ili kombiniranom manjku *MAOA/MAOB* gena, ili Norrijevoj bolesti, koji uzrokuje tešku mentalnu retardaciju, pojedinci sa selektivnim manjkom *MAOB* gena ne pokazuju mentalnu insuficijenciju, niti ponašajne abnormalnosti. U MAO-A deficitarnih osoba je pronađen naglašeni pad koncentracije deaminiranih kateholaminskih metabolita i porast koncentracije O-metiliranih aaminskih metabolita, dok je u osoba sa selektivnim manjkom MAO-B pronađena povećana ekskrecija feniletilamina u urinu uz kompletno izostajanje trombocitne MAO-B aktivnosti. Ti su nalazi uputili da je za metabolizam biogenih amina MAO-A važniji čimbenik od MAO-B (148).

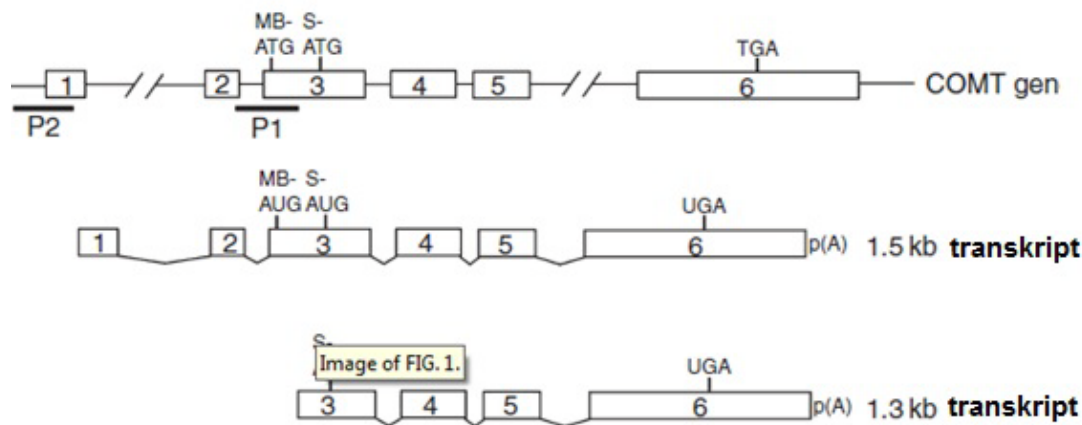
### ***MAOB* intron 13 polimorfizam i agresija**

Postoji povezanost određenih polimorfizama za gen *MAOB* (kao što je polimorfizam jednostavne zamjene jedne baze, tzv. SNP, guanina za adenin (G/A) na intronu 13 (rs1799836) s fenotipskim obilježjima u shizofrenih bolesnika, kao što su ispadi agresivnosti (286,287). Međutim, taj nalaz nije potvrđen u novijoj studiji koja je uključila psihijatrijske bolesnike (242) ili veterane s PTSP-om (200,201). Smatra se da mutacije ili polimorfizmi *MAOB* gena mogu utjecati na osobnost i ponašanje jer su promjene na oba *MAO* gena povezane sa razvojem emocionalnosti u ljudi (243). U studiji u kojoj je istražen utjecaj različitih polimorfizama *MAOB* gena, pokazano je da ispitanici s alelom G polimorfizma rs10521432 i alelom A polimorfizma rs6651806 imaju značajno veći broj bodova negativne emocionalnosti (na Multidimenzijском upitniku ličnosti, engl. *Multidimensional Personality Questionnaire* /MPQ/) prema nosiocima drugih alela tih polimorfizama (243,288). Ispitanici s alelom G rs10521432 i alelom A rs6651806 imaju veći broj bodova negativne emocionalnosti, ali i impulzivnosti, reakcije na

stres, otuđenosti i anksioznosti mjerenih na skali Profil poremećaja ponašanja (243). Za četiri polimorfizma *MAOB* gena (rs1799836, rs10521432, rs6651806 i rs5905512) pronađen je haplotip CACG koji je značajno povezan s bodovima negativne emocionalnosti, reakcijom na stres i bodovima otuđenosti i anksioznosti (243). Međutim, taj haplotip nije bio povezan s agresijom, impulzivnošću, niti s depresivnošću. Ti rezultati upućuju da su intronski *MAOB* polimorfizmi (rs10521432 i rs6651806) povezani s negativnom emocionalnosti u zdravih ljudi. Pronađeno je da postoji povezanost polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena sa suicidalnim ponašanjem (289) na način da su nositeljice AA genotipa rs1799836 i suicidalni muškarci nositelji A alela imali veći broj bodova značajki „ljutnje“, nego nositelji GG genotipa odnosno G alela. Osim tog nalaza, i alkoholičarke nositeljice AG genotipa su češće pronađene u skupini ovisnica o alkoholu koje su pokušale počiniti suicid prema nositeljicama AA ili GG genotipa polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena (219). Spomenuta istraživanja pokazuju da uloga *MAOB* intron 13 polimorfizma u agresiji nije jednoznačno utvrđena.

### **Gen za katehol-O-metiltransferazu (*COMT*) i agresija/poremećaj ophođenja**

Gen *COMT* koji kodira COMT protein nalazi se na humanom kromosomu 22:q11.21-q11.22 i povezan je s različitim poremećajima ponašanja i kognicije u zdravih osoba, osoba s psihijatrijskim bolestima, ali i drugim bolestima kao što su kronična bol i tumori (259,290). Iako samo jedan *COMT* gen kodira oba oblika COMT-a, različiti promotori utječu na njihovu ekspresiju. Gen *COMT* sastoji se od šest egzona, a njegovu ekspresiju kontroliraju dva različita promotora, za kraći i za duži transkript. Na taj se način kodiraju dvije različite izoforme proteina: MB-COMT vezan za membranu i S-COMT ili topivi COMT u citosolu. Iz duljeg transkripta mogu nastati S-COMT i MB-COMT, ali iz kraćeg nastaje samo S-COMT (258). Dvije izoforme COMT proteina se razlikuju po dužini (Slika 1.6). *COMT* gen kodira dva osnovna transkripta od 1.5 i 1.3 kb, a samo dulji 1.5 kb transkript se nalazi u ljudskom mozgu, no on može kodirati i MB-COMT i S-COMT.



**Slika 1.6.** *COMT gen i transkripti [modificirano prema Tunbridge EN (2010) The catechol-O-methyltransferase gene: its regulation and polymorphism. Int Rev Neurobiol. 95, 7-26].*

Polimorfizam rs4680 nalazi se u 4. egzonu gena *COMT* (258,291). Utvrđeno je da je polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena za *COMT* (rs4680) povezan s razinom aktivnosti COMT enzima, ali i da drugi *COMT* polimorfizmi utječu na varijacije u aktivnosti enzima (292). Aktivnost COMT enzima u ljudi značajno se mijenja ovisno o varijantama *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met (rs4680) u kojima dolazi do G/A substitucije, te zamjene aminokiseline valin (Val) aminokiselinom metionin (Met) na poziciji 158 (MB-COMT) ili 108 (S-COMT) (293). Zbog toga nosioci Met/Met genotipa posjeduju nisku COMT aktivnost, nosioci Met/Val genotipa intermedijarnu COMT aktivnost, a nosioci Val/Val genotipa visoku COMT aktivnost (254,294). Aleli su kodominantni te radi toga postoji trimodalna distribucija COMT aktivnosti u ljudi. Taj je Val<sup>108/158</sup>Met polimorfizam specifičan za ljudsku vrstu, a budući da se Val zamjenjuje s Met, Val forma je ustvari „divlji tip“. Činjenica da nositelji Val razgrađuju dopamin i do 4 puta brže od nosioca Met, a to dovodi do manje koncentracije dopamina u sinapsi i smanjene dopaminergične stimulacije postsinaptičkih neurona.

Prva su istraživanja uputila na učinak *COMT* genotipova na prefrontalnu fiziološke procese, i to korištenjem funkcionalne MR za vrijeme različitih zadataka koji su karakteristični za radnu memoriju (295). U uzorcima ljudskog prefrontalnog korteksa uzetim postmortem je

pronađena smanjena COMT aktivnost za 40 % u Met/Met homozigota u usporedbi s Val/Val homozigotima (296). *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met polimorfizam je snažno vezan za dopaminergičku modulaciju u prefrontalnom korteksu, te u sprezi s čimbenicima iz okoline utječe na kognitivne značajke, uključujući i fenotipske značajke psihoza (297). Postoji još jedan polimorfizam koji utječe na COMT aktivnost jer mijenja termostabilnost enzima, *COMT* Ala72Ser (rs6267), no, u europskoj populaciji je rijedak (298). Čini se da i ne-kodirajući polimorfizmi mogu utjecati na aktivnost enzima, vjerojatno putem utjecaja na razinu mRNA, odnosno njeno formiranje. Tako tkivno specifičan polimorfizam na P2 promotorskoj regiji (rs2075507) ima bitan učinak na COMT aktivnost u limfocitima (261). Istraživanja pokazuju da određene kombinacije tj. haplotipovi imaju utjecaja na sekundarnu strukturu mRNA, na termostabilnost i aktivnost enzima, te su povezani i sa shizofrenijom (299,300,301). Varijacije u aktivnosti enzima COMT moguće je objasniti i učincima drugih polimorfizama za *COMT*, npr. rs4818 i rs165656e (292), genomskog okruženja, okolišnih utjecaja i hormona.

Utjecaj polimorfizma Val<sup>108/158</sup>Met obzirom na *COMT* gen na ponašanje je istraživano, ali rezultati nisu jednoznačni (254). Studije blizanaca i adopcijske studije su uputile na nasljeđivanje disocijalnog/kriminalnog ponašanja u obiteljima (302,303). Jatrogeno se agresija u ljudi može izazvati primjenom dopaminskih agonista, amfetamina, i kokaina. Ispitanici sa shizofrenijom i shizoafektivnim poremećajem koji su Met/Met homozigoti pokazuju veću razinu hostilnosti nego Val/Val i Val/Met nosioci (304). Met alel se povezuje s izraženim nasilnim suicidalnim pokušajima i s većom tendencijom agresije iskazane prema drugima (305). Smatra se da su nosioci Met alela skloniji istraživanju, imaju veću koncentraciju dopamina, snižen prag bola, povećanu osjetljivost na stres, ali i da bolje procesiraju informacije, za razliku od Val nosioca, koji imaju nižu dopaminsku aktivnost, povećan prag za bol, bolju otpornost na stres, umjereno smanjenje egzekutivnog kognitivnog funkcioniranja. Val alel se povezuje s većom kognitivnom fleksibilnošću od Met alela (263). Pretpostavlja se da će nositelji Val alela reagirati s više bihevioralne raznovrsnosti u stresogenim situacijama, što može biti ponekad prednost, ali i nedostatak u slučajevima gdje je važnije upornije i fokusiranije održavanje memorije i volje. Frekvencija *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met genotipova se razlikuje u populacijama (306). Smatra se da genetičke varijante gena *COMT* mogu utjecati na kognitivne funkcije u frontalnom režnju, te posljedično utjecati na odstupanja u egzekutivnim funkcijama u osoba s poremećajem ličnosti, kao što su inhibicija odgovora, promjena strategije, prihvatanje pravila i razumijevanje strukture

zadaca kod apstraktnog mišljenja (263). Polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met obzirom na *COMT* gen utječe na kogniciju, i to na prefrontalne funkcije koje moduliraju brzinu procesuiranja informacija i održavanja pozornosti, na način da Met alel potiče kognitivnu stabilnost, ali smanjuje kognitivnu fleksibilnost (307,263).

Pronađeno je da Met varijanta gena *COMT* može utjecati na sklonost osobe prema nasilnijim i jače izraženim agresivnim odgovorima na provokaciju ili na bihevioralno izražavanje agresivnosti kao sadističke značajke (263). Kako je smanjenje dopaminergičke neurotransmisije u prefrontalnom korteksu povezano za pojačanu strijatalnu dopaminergičku regulaciju, Met i Val varijante, s obzirom na polimorfizam *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met, utječu na bihevioralno modeliranje ponašanja (297), te su dijelom odgovorne za razvoj agresivnog ponašanja kod shizofrenih bolesnika (308). Te su varijante također povezane s višom razinom ljutnje u populaciji s natprosječnim iskustvom zlostavljanja u djetinjstvu (309). Svi ti podatci upućuju da bi se taj polimorfizam mogao koristiti kao prediktivni čimbenik za agresivno ponašanje potomstva u dobi od 15 do 20 godina (310). Homozigotni Met/Met genotip češće je pronađen u homicidnih shizofrenih pacijenata prema nenasilnim pacijentima (311) i značajno je povezan s nasilnošću psihotičnih pacijenata (163,304). Stoga postoji hipoteza o utjecaju Met/Met genotipa gena *COMT* na povećanu razinu dopamina i smanjenu dopaminergičku transmisiju u korteksu, što na kognitivnoj razini rezultira smanjenom fleksibilnošću egzekutivnih funkcija. Uz niz drugih endogenih čimbenika i okolišnih uvjeta, prisutnost tog genotipa bi mogla imati značaj u razvoju neželjenih bihevioralnih fenotipova, npr. disocijalnog ponašanja (263). Međutim, u literaturi postoje i oprečni podatci, pa je pokazano da postoji i značajna povezanost Val/Val genotipa gena *COMT* i povećane fizičke agresivnosti (312).

Postoje i razlike vezane uz spol u povezanosti određenih *COMT* genotipova s agresivnim ponašanjem. Istražen je utjecaj Val<sup>108/158</sup>Met polimorfizma na fenotipske razlike u agresivnosti mlađih žena (312), i to osam značajki agresivnosti: fizičku, indirektnu, verbalnu agresivnost, iritabilnost, negativizam, zamjeranje, ljubomoru i osjećaj krivnje. Pronađena je značajna povezanost Val/Val genotipa s fizičkom agresijom (312). Nositeljice Met/Met genotipa imale su veći broj bodova na Cloningerovoj skali izbjegavanja, više su se bojale opasnosti i općenito su bile tjeskobnije, što ih čini manje spremnim za fizičku agresivnost (313). Tom je studijom na velikom broju žena potvrđeno da je Val/Val genotip, slično kao i u muškaraca, značajno povezan s fizičkom agresivnosti, pa posredno i s ekstravertiranošću. U oboljelih od shizofrenije

pronađeno je na manjem broju muških bolesnika (304), kako je prisutnost Met alela povezana sa povećanim brojem bodova na podskali hostilnosti određenoj pomoću Skale pozitivnih i negativnih simptoma u shizofreniji (PANSS). Svi ti podatci upućuju da u literaturi postoje nalazi koji povezuju i Met i Val alel obzirom na polimorfizam *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met s većom dozom agresivnosti, i da ti učinci ovise o fenotipskim obilježjima agresivnosti, spolu i širem biopsihosocijalnom kontekstu, okolišnim čimbenicima kao što su zlostavljanje u djetinjstvu, manjak socijalne podrške i negativni životni događaji.

Osim agresivnog ponašanja i ljutnja i suicidalno ponašanje su povezani s varijantama gena *COMT*. Sklonost ljutnji i suicidalno ponašanje su regulirani genetski, ali i okolnostima odrastanja u djetinjstvu, posebice zlostavljanjem u ranoj dobi i nedostatkom socijalne potpore. Ljutnja je jedno od bazičnih emocionalnih stanja koje se razvija od blage iritacije do intenzivnog bijesa. Viša razina ljutnje kao značajke ličnosti povezuje se s poremećajima hranjenja i graničnim poremećajima ličnosti, pa i osobe koje su pokušale suicid pokazuju veću razinu ljutnje od kontrolne skupine. S obzirom na rizik za suicidalno ponašanje navodi se da postoji povezanost polimorfizma Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* s obilježjem ličnosti u smislu traženja novih uzbuđenja (314), s agresivnošću i depresivnošću kod alkoholičara (234), suicidalnošću (315) i razinom ljutnje kod suicidalnih osoba s povijesti seksualnog zlostavljanja (309). Međutim, postoje i oprečni podatci koji pokazuju da polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* nije značajno povezan sa suicidalnošću (316,317), ili da je veća razina nasilništva pronađena kod suicidalnih osoba nositelja Met alela, no, nije pronađena razlika u raspodjeli alela i genotipa, s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT*, kad se ispitanike koji su pokušali suicid raspodijelilo po dijagnozama (305). Kod odraslih je osoba, međutim, polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met bio značajno povezan sa suicidalnim ponašanjem kod ispitanika s kroničnim alkoholizmom (219). Studije blizanaca i obiteljske studije upućuju da se obilježja ljutnje nasljeđuju. *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met polimorfizam bio je značajno povezan s obilježjima ljutnje i/ili bliskim značajkama kao što su impulzivnost i agresivnost (309). Naime, osobe koje su pokušale počinuti suicid, prvenstveno ženskog spola, seksualno zlostavljane u djetinjstvu, nositeljice jednog ili dva Val alela, pokazivale su veću podložnost ljutnji, i to stremljenju da otvoreno izraze ljutnju prema ljudima i objektima, nego osobe nosioci Met/Met genotipa (309). Ti se rezultati slažu s drugim rezultatima koje pokazuju da nositelji Val/Val genotipa, u odnosu na nositelje Met/Met genotipa, imaju veću razinu disocijalnih simptoma, ako su bili izloženi većem stupnju traumatizacije u



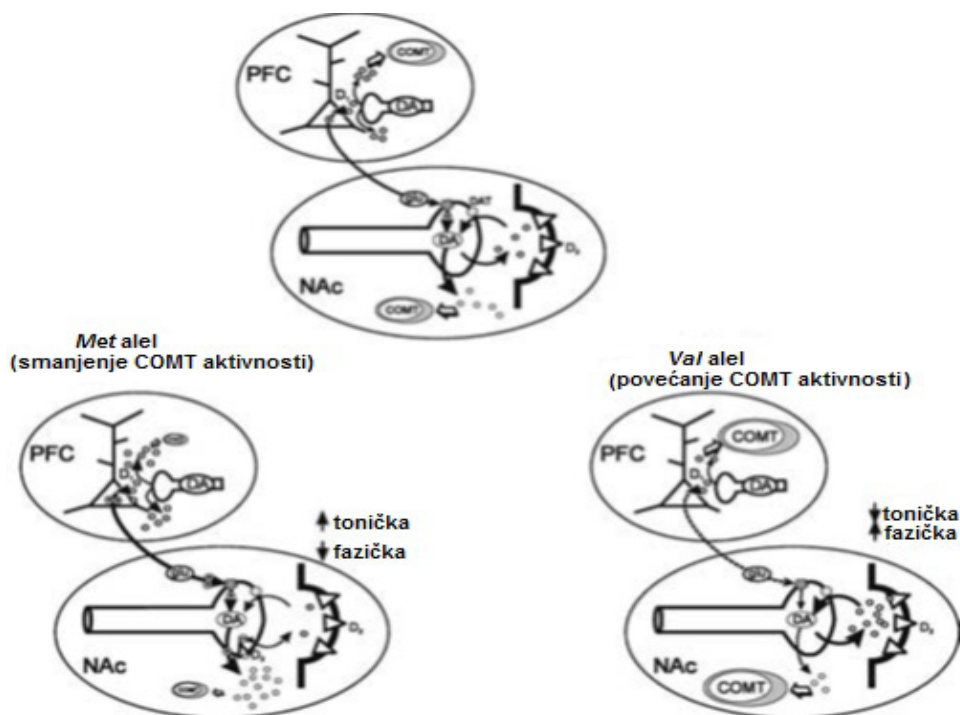
djetinjstvu; da je u tim okolnostima taj genotip povezan s razvojem antisocijalnog ponašanja, i da su nositelji Val alela osjetljiviji na stresogene utjecaje pri pojavi psihotičnih poremećaja nego Met/Met homozigoti (318,319). Shizofrene bolesnice, nositeljice Val alela, češće u bile nasilne u smislu da su prijetile agresivnim ispadom prema nositeljicama Met alela (320). Nasuprot tome, postoji i nalaz da se Met alel povezuje s nasilnim pokušajima suicida, i ljutnjom prema sebi (305). Moguće da je Met alel vezan za agresivnost kao epifenomen, to jest da je više povezan s težim oblikom bolesti, jače izraženom agresijom ili shizofrenijom rezistentnom na liječenje (321).

Kod ADHD-a, poremećaja koji je karakteriziran, osim s hiperaktivnim, impulzivnim simptomima i simptomima nepažnje, i agresivnim ponašanjima (322), prisutnost jednog ili dva Met alela s obzirom na *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met češće se javlja u adolescenata s umjerenim i težim hiperaktivno-impulzivnim simptomima i simptomima nepažnje u odnosu na adolescente bez tih simptoma (323). Taj je nalaz uputio, na velikom broju adolescenata, da su nositelji Met alela, s većom aktivnošću dopamina, češći u adolescenata koji pokazuju simptome ADHD-a u odnosu na osobe koje nemaju te simptome. Prisutnost Met/Met genotipa *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met je bila značajno povezana sa simptomima ADHD-a (324). Postoje i oprečni nalazi, pa je u djece i adolescenata s ADHD-om, *COMT* Val alel bio povezan s hiperaktivno-impulzivnim tipom ADHD-a (325). Međutim, taj nalaz nije potvrđen u skupini 70 nuklearnih obitelji i proširenoj kohorti od 118 trijada (326). Na kineskom uzorku osoba s ADHD-om je pronađeno da se Met alel češće javlja u dječaka s ADHD-om nego u djevojčica, dok je u djevojčica s ADHD-om Val alel češće prisutan u odnosu na zdrave djevojčice (327). S druge strane, u istoj populaciji *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met polimorfizam nije bio povezan s ADHD dijagnozom (328).

### **Toničko-fazička dopaminska hipoteza**

Dopaminska regulacija u fronto/limbičko/striatalnom području odvija se u fazičkom oslobađanju dopamina, tranzitornom izbijanju neurona visoke amplitude, te konstantnom niskom toničkom (bazičnom) dopaminskom oslobađanju (sporo, iregularno izbijanje neurona) (263,329,330,331). Fazična je komponenta odgovor na stimulus iz okoliša, dok je veličina tog odgovora uvjetovana bazičnim toničkim stanjem. Po toj hipotezi je Met alel (vezan za nižu *COMT* aktivnost) povezan s višom toničkom dopaminskom transmisijom kortikalno, s recipročnim smanjenjem fazičke transmisije subkortikalno. Rezultat jest veća bihevioralna

stabilnost, ali i manja kognitivna fleksibilnost, koja uključuje važne aspekte radne memorije i egzekutivnih funkcija, a sve to utječe na osobu pozitivno ili negativno, ovisno o drugim endogenim i okolišnim čimbenicima koji utječu na fenotipske značajke ponašanja (263). Pronađeno je da je Met alel vezan za višu razinu agresivnosti kod farmakoterapijski refraktorne shizofrenije, ali i za određene („bolje“) aspekte kognitivnog funkcioniranja kako u shizofrenih bolesnika, tako i u zdravih osoba. Kako se agresivnost i negativni simptomi shizofrenije povezuju sa slabijim funkcioniranjem prefrontalne regije, očito postoji znatna heterogenost funkcioniranja frontalnog korteksa koja ovisi o toničko-fazičnom dopaminskom funkcioniranju (332). Nosioci Val alela, koji imaju kortikalnu hipodopaminergiju, pokazuju veći rizik za razvoj shizofrenije, ali i deficit radne memorije i egzekutivnih funkcija posredovanih prefrontalnim korteksom (333). Fazičko dopaminsko oslobađanja u prefrontalnom korteksu vezano je za bitne nove informacije koje su u stanju dodatno aktivirati sustav (Slika 1.7). Optimalno dopaminergičko funkcioniranje, prema predloženoj „U“ krivulji, teorijski postoji kod Val/Met heterozigota s obzirom na *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met polimorfizam (334).



**Slika 1.7.** Aktivnost *COMT*-a različito utječe na dopaminsku transmisiju u prefrontalnom korteksu i nukleusu akumbensu [modificirano prema Bilder RM (2004) *COMT, tonic–phasic DA, and neuropsychiatric phenotypes. Neuropsychopharmacology*, 29:1943-1961].

Dopamin oslobođen iz dopaminskih terminala u prefrontalnom korteksu stimulira postsinaptičke D1 receptore piramidnih neurona s ekscitacijskim učinkom. Ovaj učinak je ograničen mogućnošću COMT-a da metabolizira dopamin. Razina toničkog dopaminskog stanja regulirana je aktivnošću ekstrasinaptičkog COMT-a. Prisutnost Met alela znači smanjen dopaminski katabolizam i veću stimulaciju piramidnih neurona i općenito više razinu toničkog stanja. Prisutnost Val alela uzrokuje veću aktivnost COMT-a, što u prefrontalnom korteksu znači manju stimulaciju D1 receptora zbog manje količine dopamina dostupnog ekstrasinaptički. Niže toničko dopaminsko stanje omogućit će više fazičke aktivnosti, odnosno brže dopaminske odgovore. Tonički aktivirano stanje je zaduženo da stvori stabilan okvir postojećim kognitivnim reprezentacijama, a fazičko da logički aktivira novo aktivno stanje samo u smjeru izvršavanja egzekutivnih funkcija, odnosno da u samo određenom trenutku potisne postojeće kognitivne informacije da bi u prvi plan došle nove informacije, tj. da omogući smislenu vezu između stimulusa i odgovora (Slika 1.7.).

Smatra se da *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met polimorfizam utječe na stupanj stabilnosti i plasticitet neuralnih mreža što određuje značajke radne memorije i egzekutivnih funkcija na dva načina: Val alel je vezan za višu razinu COMT aktivnosti koja posljedično znači manju toničku aktivaciju D1 i veću fazičku aktivaciju D2 receptora, što izaziva oslabljenu stabilnost neuralne mreže, ali olakšava mogućnost tranzicije, odnosno fleksibilnosti bihevioralnog programa; a Met alel je vezan za nižu COMT aktivnost koja posljedično znači veću toničku aktivaciju D1 i manju fazičku D2 transmisiju u prefrontalnom korteksu, što ima tendenciju povećane stabilnosti neuralne mreže, s više teškoća u tranziciji prema promjenama bihevioralnih i kognitivnih shema (263).

Toničko-fazička dopaminska hipoteza upućuje da niže razine aktivnosti COMT-a predodređuju osobu prema toničkom stanju, koje se na bihevioralnoj razini zapaža kao smanjena fleksibilnost prema promjenama, problemima adaptacije i problemima efektivne modulacije ponašanja kao odgovore na promjene u okolišu. Osobe s manjom kognitivnom fleksibilnošću imaju problema u sučeljavanju sa zaprekama i njihov agresivni odgovor je uglavnom neplaniran, impulzivan i iznenađujući za okolicu (335). Ekscesivna stabilnost sustava koji vodi u uporno pridržavanje kognitivno-bihevioralnim shema je karakterizirana time da je prijelaz iz stanja u stanje dramatičan, vrlo nagao i nije graduiran i izglađen. Smatra se da nositelji Val alela imaju mogućnost lakšeg prijelaza, ili graduiranja prijelaza u emocionalno-kognitivnim stanjima, te je

razvoj hostilnosti kod takvih osoba postupna, vidljiva drugima u određenom razdoblju kroz govor tijela i izraze lica. Ta postupnost omogućava nositeljima Val alela vrijeme da modificiraju svoje ponašanje ili odgovor na prijetnju, a s druge strane potencijalni oponenti ili liječničko osoblje ima vremena uočiti sve to kod agresivnih bolesnika. Nasuprot tome, za nositelje Met alela se očekuje provala agresivnosti bez prethodnog upozorenja, iznenađujuća za okolicu i nepovezana s trenutnim događanjima. Čini se da te osobe mogu zbog svoje kognitivne nefleksibilnosti ustrajati na doživljajima događaja iz okoline koji su se događali satima ili danima prije, i takve se osobe ne mogu odvojiti i distancirati od tih sadržaja i preusmjeriti na nova događanja. Ta fiksacija za ideacije može biti rezultat prevladavanja toničkog stanja dopaminskog sustava vezanog za Met alel koji otežava promjene koje dolaze s fazičkom aktivacijom. Nakon prezentacije neugodnog vizualnog stimulusa aktivacija prefrontalnog korteksa se brže smanjuje u nositelja Val/Val genotipa nego u nositelja Met alela; to upućuje da su homozigoti Val/Val manje skloni tjeskobi i manje senzitivni na bol i patnju (336).

Budući da su učinci gena pleiotropni, uz *MAO* i *COMT* gene su i drugi geni (npr. povezani uz serotonergički i noradrenergički sustav, s neurotrofinima i drugim funkcionalno-strukturalnim sustavima SŽS-a) odgovorni za nadzor agresivnog ponašanja. U bolesnika sa shizofrenijom i shizoafektivnim poremećajem češći je nalaz da nosioci Met alela, koji imaju nižu aktivnost *COMT* enzima i povećanu razinu dopamina, više naginju agresivnom odgovoru (311,337,338,339), premda postoje i suprotni podatci (320,340). Čimbenici koji mogu biti uzrokom takvih različitih rezultata su etnicitet (337,338), spol (163,312), različite dijagnoze i kliničke slike (305), te različite definicije agresivnosti.

## 2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Uz psihopatogene utjecaje skrbnika poznato je da se disocijalno ponašanje nasljeđuje. Neurobiološka podloga nasilništva i agresije nije potpuno poznata, no pretpostavlja se da uključuje poremećeno funkcioniranje dopaminergičkog sustava i komponente tog sustava, kao što su katehol-o-metil transferaza (COMT) i monoaminoooksidaza tipa B (MAOB). Radna hipoteza istraživanja jest da će određena kombinacija polimorfizma rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT*, A/G polimorfizma (rs1799836) na 13. intronu gena *MAOB* i promijenjena aktivnost trombocitne MAO-B biti povezana s dijagnozom poremećaja ophođenja, sa stupnjem tog poremećaja, postojanja sudski izrečene mjere, pokušaja ubojstva, činjenja veće materijalne štete ili prisustva agitacije, te određenih značajki disocijalnog ponašanja u ispitanika s različitim intezitetom simptoma i znakova poremećaja ophođenja.

### 2.1. Hipoteza

Veća učestalost Met/Met i Met/Val genotipa i Met alela *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met polimorfizma očekuje se u adolescenata s dijagnozom poremećaja ophođenja (prema DSM-IV kriterijima) u odnosu na skupinu adolescenata koja ne zadovoljava sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (tzv. skupinu s parcijalnim oblikom poremećaja ophođenja).

Veća učestalost G alela *MAO-B* intron 13 polimorfizma očekuje se u adolescenata s dijagnozom poremećaja ponašanja (prema DSM-IV kriterijima) u odnosu na skupinu adolescenata u odnosu na skupinu adolescenata koja ne zadovoljava sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (tzv. skupinu s parcijalnim oblikom poremećaja ophođenja).

Promijenjena i to najvjerojatnije smanjena aktivnost trombocitne MAO-B očekuje se u mladeži s dijagnozom poremećaja ophođenja u odnosu na skupinu adolescenata koja ne zadovoljava sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (tzv. skupinu s parcijalnim oblikom poremećaja ophođenja).

### 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

#### 3.1. Opći cilj

Istražiti učestalost genotipa i alela *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met i G i A alela *MAO-B* intron 13 polimorfizma, te aktivnost MAO-B u trombocitima u adolescenata s dijagnozom poremećaja ophođenja (prema DSM-IV kriterijima poremećaj ophođenja) u odnosu na skupinu adolescenata koja ne zadovoljava sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (tzv. skupinu s parcijalnim oblikom poremećaja ophođenja).

Usporediti dobivene rezultate kako bi se potvrdila povezanost sklonosti razvoju poremećaja ponašanja (uključivo i nasilničkog/agresivnog ponašanja) s određenim genotipom/alelom *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met, *MAO-B* intron 13 polimorfizma, te aktivnošću trombocitne MAO-B.

#### 3.2. Specifični ciljevi:

- 1) istražiti postoji li razlika u distribuciji alela *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met između ispitanika s dijagnozom poremećaja ophođenja u odnosu na mladež izvan tih dijagnostičkih okvira (tj. s parcijalnim oblikom poremećaja ophođenja).
- 2) istražiti postoji li razlika u raspodjeli alela A i G polimorfizma na 13. intronu gena *MAOB* između ispitanika s dijagnozom poremećaja ophođenja u odnosu na skupinu adolescenata koja ne zadovoljava sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (tzv. skupinu s parcijalnim oblikom poremećaja ophođenja).
- 3) istražiti postoji li razlika u aktivnosti MAO-B u trombocitima između ispitanika s dijagnozom poremećaja ophođenja u odnosu na ispitanike izvan tih dijagnostičkih okvira (tj. s parcijalnim oblikom poremećaja ophođenja).
- 4) istražiti postoji li povezanost raspodjele genotipova/alela za *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met i A/G 13. introna gena za *MAO-B*, kao i aktivnosti trombocitne MAO-B, s težinom poremećaja ophođenja prema DSM-IV kriterijima, s postojanjem ili nepostojanjem sudski izrečene mjere, s postojanjem ili nepostojanjem teškog delikta (pokušaja ubojstva, teže materijalne štete), kao i s drugim disocijalnim karakteristikama.

## 4. MATERIJAL I METODE

### 4.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 182 adolescenata muškog spola od navršene 14. do 21. godine, koji su se dragovoljno uključili u istraživanje. Dijagnoza poremećaja ophođenja postavljena je temeljem DSM-IV kriterija. Oni ispitanici kojima je u trenutka istraživanja već bila izrečeno rješenje/presuda od strane suda, ili su bili u tijeku sudskog postupka radi upućivanja u odgojni dom/zavod/maloljetnički zatvor zbog postupaka s obilježjima kaznenog djela i očekivalo se izricanje sudske mjere, uvršteni su u skupinu sudskih slučajeva, a u drugu skupinu socijalnih slučajeva su uvršteni oni adolescenti koji su u odgojne ustanove upućivani na temelju obiteljskog zakona iz Centara za socijalnu skrb uz suglasnost roditelja. Prva skupina institucionalizira se načelno u odgojnim domovima/odgojnom zavodu, a druga skupina ispitanika se u pravilu upućuje u domove za odgoj djece i mladeži/posebnu odgojnu ustanovu. Za sudske slučajeve karakteristična je viša razina aktivnosti s obilježjima kaznenog djela, sindrom poremećaja ponašanja s ukorijenjenim disocijalnim stilom života (problem antisocijalnog ponašanja po DSM-IV kriterijima), niža razina prethodnog kontakta s psihijatrijskom službom, niži psihijatrijski komorbiditet (osim razvoja antisocijalnog poremećaja ličnosti), rjeđa uporaba psihofarmaka. Za socijalne slučajeve značajna je niža razina aktivnosti s obilježjima kaznenog djela, sindrom poremećaja ponašanja udružen s teškim socijalnim uvjetima odrastanja (neodgovarajuća roditeljska skrb), viša razina prethodnog kontakta s psihijatrijskom službom, češći psihijatrijski komorbiditet, češća uporaba psihofarmaka.

Za uključivanje, odnosno isključivanje ispitanika iz istraživanja korišteni su sljedeći kriteriji: 1) Kriteriji uključivanja: svaki korisnik odgojnog doma/doma za odgoj mladeži ili u tijeku postupka upućivanja u odgojni dom/dom za odgoj mladeži, koji se dragovoljno uz suglasnost staratelja želio uključiti u istraživanje; 2) Kriteriji isključivanja: u istraživanje nisu uključeni ispitanici iz tzv. dječjih domova (za zbrinjavanje djece bez odgovarajuće roditeljske skrbi), nisu uključeni centri za autizam, nisu uključeni centri s korisnicima s mentalnom retardacijom.

Skupine su osim podjele na sudske i socijalne slučajeve, razvrstane i prema težini poremećaja ophođenja (DSM-IV) i počinjenju teže štete (u počinjenu tešku štetu uračunata je

krađa automobila, provala, hospitalizacija oštećenika, više od 3 hitne policijske intervencije, te krađa ili uništenje veće vrijednosti od oko 750 kn nepoznatoj osobi). Kod atribucije teške štete uzeto je u obzir da se radi o juvenilnoj delikvenciji, jer bi kod odraslih prijestupnika ova obilježja morala biti teža. Svi ispitanici procijenjeni su od psihijatra na mogući psihijatrijski morbiditet izvan kategorije poremećaja ponašanja. Svi ispitanici prošli su dvostruku psihometrijsku evaluaciju psihijatra i psihologa. Ispitanici su također podijeljeni i prema pušačkom statusu na pušače i nepušače. Oni ispitanici koji su kušali duhan (ali trenutno ne puše) ili nisu nikada pušili smatrani su ispitanicima s obilježjem nepušača.

#### 4.2. Psihometrijski instrumenti

Za svakog ispitanika određen je fenotip agresivnog ponašanja: prisutnost depresivnosti, odnos manifestne i latentne agresivnosti, odnos socioapatnog i psihopatnog, odnos agresivnosti i delikventnosti, obilježja otvorene agresivnosti, postojanje kriterija za poremećaj ophođenja i dijagnostička procjena težine poremećaja ophođenja, postojanje mogućeg komorbiditeta, postojanje u anamnezi počinjenja teže štete, te djela s obilježjima pokušaja ubojstva (341-347).

Prisutnost različitih fenotipova agresivnog ponašanja procijenjena je korištenjem psihometrijskih instrumenata:

- a) Skale otvorene agresivnosti - modificirana verzija (OAS-M, engl. *Overt Aggression Scale-Modified*) (341)
- b) Kutcherove ocjenske ljestvice depresivnosti od šest čestica (KADS-6, engl. *Kutcher Adolescent Depression Scale*) (342)
- c) Hare strukturiranog ocjenskog upitnika za psihopatiju – verzija za mladež (PCL-YV, engl. *Hare Psychopathy Checklist: Youth Version*) (343)
- d) strukturiranog upitnika provjere ponašanja u djetinjstvu, format 6-18g (CBCL, engl. *Child Behavior Checklist*) (341)
- e) Upitnika za mjerenje agresivnosti AG-87 (347)

Ispitanici su uz asistenciju stručnjaka ispunili navedenu ocjensku ljestvicu agresivnog ponašanja AG-87, a kvalificirani profesionalci su ispuniti ocjenske ljestvice OAS-M, PCL-YV (za razlikovanje instrumentalne od reaktivne agresivnosti odnosno psihopatnog od antisocijalnog), upitnik CBCL, te ocjensku ljestvicu KADS-6.



#### **4.2.1. Skala otvorene agresivnosti - modificirana verzija (OAS-M)**

OAS-M je psihometrijski instrument dizajniran za ocjenu različitih manifestacija agresivnog ponašanja u nehospitaliziranih pacijenata. Skala sadržava 3 domene od utjecaja na fenotipske značajke agresivnosti: agresivno ponašanje, iritabilnost i suicidalnost. Ukupno opisuje 55 specifičnih situacija semistrukturiranog intervjua što ga vodi i bilježi profesionalac, organiziranih u 9 ljestvica (svaka ljestvica odnosi se na 6 situacija, osim ljestvice „suicidalne tendencije“ koja ima 7 situacija). Domena agresivnosti ima 24 situacije organizirane u 4 ljestvice (verbalna agresivnost, agresivnost prema objektima, agresivnost prema drugim osobama i autoagresivnost), domena iritabilnosti podijeljena je u 2 ljestvice (otvorena iritabilnost i subjektivna iritabilnost), a suicidalnost u 3 ljestvice (suicidalne tendencije - jedina od 7 situacija, suicidalni pokušaj i težina suicidalnog pokušaja). Situacije domene agresivnosti se ne isključuju, dakle može se zabilježiti više situacija i bodovi se onda zbrajaju. Situacije iz domena iritabilnosti i suicidalnosti se međusobno isključuju, najviši bodovni rezultat je za domenu iritabilnosti 10, a za domenu suicidalnosti 16. Ukupni bodovi domene agresivnosti dobivaju se zbrajanjem otežanih bodova podskala (bodovi podskale 1 množe se s jedan, podskale 2 množe se s dva, podskale 3 i 4 množe se s tri). U konačnici u domeni agresivnosti najviše može biti 135 bodova, a ukupni bodovi agresivnosti dobivaju se zbrajanjem bodova sve 3 domene i može biti najviše 161. S obzirom na čestoću primjene malo je ocjena psihometrijskih značajki OAS-M. Unutar-klasni korelacijski koeficijent za ukupne bodove domena agresivnosti i iritabilnosti za dva ocjenjivača je visok ( $>0,91$ ). Glede validnosti instrumenta pronađeno je da domena iritabilnosti i agresivnosti mjere povezan konstrukt ( $r=0,53$ ), što se objašnjava da pripadaju nad-domeni agresivnog ponašanja (341).

#### **4.2.2. Kutcherova ocjenska ljestvica depresivnosti adolescenata (KADS-6)**

KADS-6 je instrument specifično dizajniran za brzu ocjenu depresivnosti kod adolescenata. Obavljeno je posebno istraživanje sa svrhom procjene psihometrijskih značajki ovako kratkog instrumenta analizom karakteristika ROC krivulje (eng. *receiver operating characteristic curve*) pri usporedbi s Beckovom skalom za depresiju (BDI, eng. *Beck depression*

*inventory*) i potpunom KADS skalom (KADS-16) pri dijagnosticiranju velike depresivne epizode dijagnosticirane MINI dijagnostičkim intervjuom (eng. *Mini International Neuropsychiatric Interview*). Pokazalo se da je 6-situacijska KADS (KADS-6) skala u najmanju ruku jednako dobra kao BDI i bolja od KADS-16, dakle kompletne Kutcherove ocjenске ljestvice depresivnosti. Primjenjujući bodovnu graničnu (lomnu) vrijednost (eng. *cut-off score*) od 6 bodova, pokazalo se da KADS-6 dostiže 92% senzitivnosti i 71% specifičnosti, vrijednosti koje nisu dostigla druga dva ocjenjivana instrumenta. Izbor KADS-6 za ocjenu depresivnosti adolescenata je stoga skala izbora. Skala dobro odgovara zahtjevu validnosti i podesna je za ocjenu promjena u stupnju depresivnosti tijekom vremena. KADS-6 s lomnom vrijednosti od 6 bodova je relativno osjetljiv instrument za procjenu depresivnosti (342). KADS-6 se sastoji od 6 situacija/stanja koja pokrivaju temeljne simptome depresije (loše raspoloženje, osjećaj beznada, pad voljno-energetskih potencijala, prestanak uživanja u nekim stvarima koje su prije bile izvor zadovoljstva, tjeskobnost i auto-destruktivnost). Od ispitanika se traži da se odluče za jednu od četiri mogućnosti koje se odnose na frekvenciju ponavljanja ovih situacija/stanja, kodiranih od 0 do 3 (gotovo nikad, dosta vremena, većinu vremena, cijelo vrijeme). Maksimum bodova koje ispitanik može skupiti je dakle 18. Interpretacija rezultata određena je lomnom vrijednosti od 6 bodova, na način da se rezultat od 0-5 tumači kao odsustvo depresivnosti, a 6 i više kao mogući depresivni poremećaj.

#### **4.2.3. Hare strukturirani ocjenški upitnik za psihopatiju – verzija za mladež (PCL-YV)**

Strukturirani upitnik za psihopatiju u verziji za mladež ili PCL-YV se koristi kao instrument koji kliničarima može pomoći u procjeni rizika za razvoj antisocijalnog poremećaja ličnosti i psihopatskih tendencija. Dijagnosticiranje psihopatskih značajki ličnosti ima važne kliničke i juridističke implikacije i može uputiti na razumnije strategije postupanja prema smanjivanju rizika. Upitnik mjeri inpersonalne, afektivne, bihevioralne i kriminogene značajke ličnosti koje odgovaraju široko prihvaćenom konceptu psihopatije. PCL-YV daje bodove koji se tumače u dimenzijskom smislu, kako za kliničke potrebe, tako i za istraživačke svrhe. Kliničar ocjenjuje 20 situacija na skali od 0 do 2 pa je maksimalni broj bodova 40. PCL-YV upitnik ima četverofaktorsku strukturu i četverofaktorski (eng. *parceled four-factor model*) model analize (343), koji prati podjelu 20 situacija iz upitnika na 4 domene. Drugi model poznat je kao

trofaktorski (eng. three-factor model) (344) koji eliminira iz analize 7 situacija iz upitnika i preostalih 13 situacija dijeli u 3 domene (3 faktora). Ono što razlikuje ova dva modela je izbacivanje iz trofaktorskog modela situacija koje opisuju kriminalno ponašanje (faktor 4). Stoga, trofaktorski model zastupa gledište da kriminalno ponašanje nije intrapersonalna značajka ličnosti, odnosno da taj faktor nema dovoljno koherentnu strukturu. Intrapersonalna domena (faktor 1) opisuje značajke ličnosti precjenjivanja sebe, arogancije i manipulativnosti. Afektivna domena (faktor 2) opisuje emocionalnu tupost i bešćutnost, a bihevioralna domena antisocijalne tendencije i iritabilnost/impulzivnost (faktor 3). Treći model je dvofaktorski i analizira skupno faktor 1 i faktor 2 kao psihopatsku domenu i skupno faktor 3 i 4 kao antisocijalnu domenu. Testiranje dvofaktorskog modela korištenjem retrospektivnih podataka iz dosjea ispitanika pokazalo je dobro slaganje (intraklasni korelacijski koeficijent je 0,88; za psihopatsku domenu 0,69 i sociopatsku 0,89) (345). Istraživanja pouzdanosti između ocjenjivača (IRR, engl. *inter-rater reliability*) upućuje na postojanje određene pristranosti. Ipak, pokazana je visoka pouzdanost između ocjenjivača za PCL-YV (346). Međutim, kada se procjenjuju specifične situacije iz upitnika, pronađena je niža podudarnost (niži IRR) u tri situacije ('Impulzivnost', 'Slaba kontrola ljutnje' i 'Rani bihevioralni problemi') kod ispitanika sa srednjom razinom psihopatskih značajki (ispitanici su podijeljeni u tri skupine: s nižom, srednjom i visokom razinom psihopatskih značajki ličnosti). I trofaktorski i četverofaktorski model pokazali su značajnu korelaciju faktora s podacima iz dosjea, za trofaktorski model komparativni indeks slaganja za totalni zbroj iznosio je 0,93; a za četverofaktorski 0,91 i očekivano manji indeks slaganja za pojedine faktore (346).

#### **4.2.4. Strukturirani upitnik provjere ponašanja u djetinjstvu (CBCL)**

CBCL (format CBCL/6-18) je zamišljen kao dimenzijska mjera psihopatologije s ciljem identificiranja djece i mladeži povećanog rizika. Situacije iz upitnika su empirijski provjerene na temelju njihove značajke da diskriminiraju kliničku populaciju od one zdrave. Upitnik situacija koje opisuju djetetovo/adolescentovo bihevioralno i emocionalno funkcioniranje ispunjava roditelj/odgajatelj/profesionalac s područja mentalnog zdravlja (koji je najviše s djetetom). Za svaku situaciju iz upitnika ocjenjivač može dati od 0 do 2 boda (0-netočno, 1-djelomično ili ponekad točno, 2-potpuno točno ili često točno). Format CBCL/6-18 sadrži 120 problemskih

situacija (pitanja, uključujući i dva otvorena fakultativna) pa je maksimalni bodovni zbroj 240. Bodovnom zbroju ispitivanog kliničkog uzorka može se dodati normalizirani T-rezultat na temelju percentile normativnog uzorka u odnosu na spol i u odnosu na raspon godina 6-11 i 12-18. Lomna vrijednost kliničke važnosti za cijeli upitnik je T-rezultat 64, a zbrojevi od 60 do 63 su granične vrijednosti prema kliničkoj važnosti. Lomna vrijednost i krajnje vrijednosti su određene na temelju kvartila normativnog uzorka. Svim početnim zbrojevima ispod 69 percentile pridodaje se T-rezultat 55. Unutar CBCL-a izdvojeno je 8 ljestvica s tim da ljestvica agresivnog ponašanja i ljestvica delikvencije (novi naziv ljestvice je 'ponašanje s kršenjem pravila') čine 'eksternalizirajuću domenu', a preostalih 6 ljestvica – povlačenja (ili 'povlačenja-depresivnosti'), somatizacije, anksioznosti-depresivnosti, socijalnih problema, problema mišljenja i problema održavanja pažnje, čine 'internalizirajuću domenu'. Ocjena pouzdanost upitnika kada ga ocjenjuju roditelji (majka i otac ocjenjuju dijete) je umjereno dobra  $r=0,76$  (341); a test-retest pouzdanost za jedno tjedni interval  $r=0,95$  je bila izvrsna; dok je ocjene validnosti instrumenta pokazala niži udio lažno-pozitivnih ispitanika (8,4%) od udjela lažno-negativnih (21,8%), uzimajući u obzir kriterij kliničkog statusa.

#### **4.2.5. Upitnik za mjerenje agresivnosti AG-87**

AG-87 je konstruiran na teorijskoj postavci da je agresivnost značajka ličnosti koja je za pojedinca u znatnoj mjeri stabilna tijekom života. Tako su longitudinalnim istraživanjem korelacije u iskazivanju agresivnog ponašanja za razdoblja od 8-19; od 19-30; te od 8-30 godina starosti iznosile redom 0,634; 0,727 i 0,461. Zaključeno je da je agresivnost jedna od najstabilnijih prirođenih osobina, te da joj je vremenska stabilnost identična stabilnosti inteligencije. Pojedinci koji su agresivni u jednoj situaciji ili u jednom životnom razdoblju imaju tendenciju biti agresivni i u drugim situacijama i vremenskim razdobljima. Upitnik se temelji na pretpostavci da se agresivnost kao crta ličnosti može iskazivati kao latentna tendencija za agresijom i kao manifesno agresivno ponašanje. Upitnik se sastoji od 15 čestica/situacija, u svakoj čestici predviđeno je 5 mogućih reakcija. Situacije su izabrane kao uzorak provocirajućih situacija koje se javljaju u svakodnevnom životu. Na svaki od ponuđenih oblika reagiranja (a-e) ispitanik odgovara na skali od 1-5 (1 - baš se nikad tako ne ponašam, 2 - rijetko se tako ponašam, 3 - ponekad se tako ponašam, 4 - često se tako ponašam, 5 - vrlo često se tako ponašam).

Primjenom upitnika moguće je dobiti zasebne rezultate na svakom od 5 oblika ponašanja, tj. za svaki oblik agresivnog reagiranja (verbalna manifestna agresija, fizička manifestna agresija, indirektna agresija, verbalna latentna i fizička latentna agresija), a opravdano je i formiranje ukupnog rezultata koji predstavlja mjeru opće tendencije pojedinca da u provocirajućim situacijama reagira agresijom (347). Ukupni rezultat formira se tako da se zbroje rezultati dobiveni na 5 ljestvica-oblika ponašanja. Teoretski raspon tako formiranih rezultata je od 75 do 375. Dosadašnje primjene pokazale su da ispitanici prosječnog obrazovnog statusa ne pokazuju ikakve teškoće u razumijevanju uputa, međutim adolescenti odgojnih ustanova su češće nižeg vladanja školskim vještinama i s više tendencija progonstvenom doživljaju u okruženju iščekivanja sudskog ročišta s mogućnošću promjene sudske mjere i stoga je kod njih relativno česta potreba veće asistencije istraživača.

### **4.3. Pridržavanje etičkih načela**

Svim ispitanicima je u detalje objašnjena svrha i postupak istraživanja, te se uzorkovanje vršilo tek nakon što su ispitanici i njihovi zakonski zastupnici dragovoljno potpisali suglasnost za istraživanje. Istraživanje se provelo uz odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Stručnih i Upravnih vijeća odgojnih domova/domova za mladež i Ministarstva socijalne politike, uz potpunu suradnju i primjereno razumijevanje sudionika. Istraživanje je bilo potpuno usklađeno s etičkim standardima postavljenim Helsinškom deklaracijom iz 1964. godine.

### **4.4. Obrada uzoraka krvi**

Uz informirani pristanak i suglasnost za sudjelovanje ispitanika i staratelja ispitanici su dali 8 ml krvi za biološka i genetička istraživanja, koja su se obavila na Institutu Ruđer Bošković. Vađenje krvi obavljalo se u ambulantom odgojnih domova i u Psihijatrijskoj bolnici za djecu i mladež.

Svim ispitanicima izvađeno je 8 ml krvi u plastične epruvete s 2 ml antikoagulansa ACD (eng. acid citrat dextrose). Ispitanici su bili „na tašte“ u prijedodnevničkim satima. Svi su uzorci unutar nekoliko sati dopremljeni u Laboratorij za molekularnu neuropsihijatriju Zavoda za

molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković. Uzorci su obrađeni serijom centrifugiranja kojom se izoliraju trombociti: prvo se iz pune krvi prvo izdvaja plazma (3 min na 1100 x g), a zatim se iz plazme izoliraju trombociti (15 min na 5087 x g) koji služe za određivanje aktivnosti trombocitne MAO-B. Plazma, trombociti i preostali dio krvi s leukocitima pohranjeni su na -20°C.

#### 4.4.1. Izdvajanje genomske dna iz krvi metodom izoljavanja

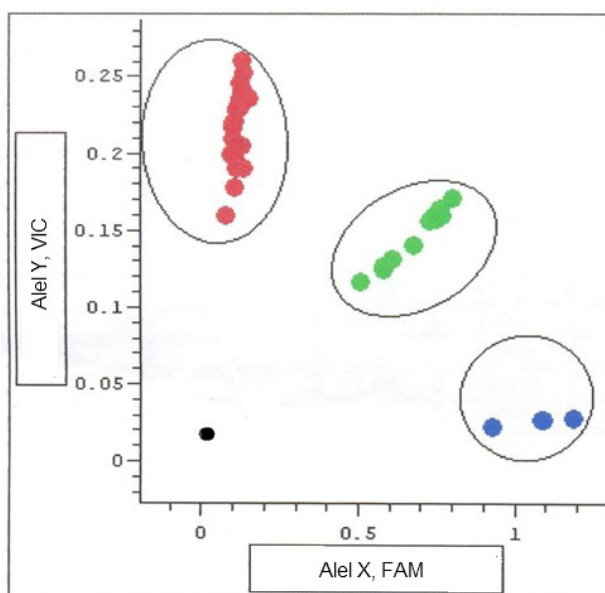
Izdvajanje genomske DNA učinjeno je pomoću metode izoljavanja (348): Upotrijebljene kemikalije: pufer za lizu eritrocita: 10 mM Tris (Sigma Aldrich, SAD), 5 mM MgCl<sub>2</sub> (Kemika, Hrvatska), 10 mM NaCl (Kemika, Hrvatska); pH 7.6; pufer SE: 75mM NaCl, 25mM EDTA (Sigma Aldrich, SAD); pH 8; 5 M NaCl; proteinaza K (20 mg/ml) (TaKaRa, SAD); 10% natrijev dodecil sulfat (SDS) (Sigma Aldrich, SAD); etanol (Kemika, Hrvatska) 96%, 70%; izopropanol (Kemika, Hrvatska); pufer TE: 10 mM Tris, 1 mM EDTA; pH 7.6. Postupak izolacije DNA: nakon odmrzavanja, uzorak se 20 min miješa na mješalici koja rotira, te se nakon toga iz njega odvoji 300 µl krvi u mikroeprevete od 1,5 ml (Eppendorf, Njemačka). Na to se doda 900 µl pufera za lizu eritrocita (RCLB, engl. *red cell lysis buffer*), dobro promiješa vorteks mješalicom i ostavi stajati 10 min na ledu. Nakon toga slijedi postupak centrifugiranja (13000 x g, 2 min, 4°C) pri čemu se netaknuti leukociti istalože. Supernatant se ukloni, a talog se po potrebi pročišćava resuspendiranjem u RCLB-u (900 µl) i centrifugiranjem (13000 x g, 2 min, 4°C). Na dovoljno čisti talog dodaje se 300 µl SE pufera i 30 µl 10% -tnog SDS-a. Smjesa se lagano promiješa okretanjem mikroeprevete, doda još 1,5 µl proteinaze K i uzorci se inkubiraju u zagrijanom bloku 2 sata na 56°C pri čemu leukociti liziraju. Nakon inkubacije, dodaje se 110 µl 5 mM NaCl i sve skupa promiješa vorteks mješalicom 10 s. Nakon toga se uzorci centrifugiraju (13000 x g, 5 min, sobna temperatura) i na taj način se dobije DNA u supernatantu, a ostali stanični dijelovi su u talogu. Supernatant se prelije u novu sterilnu mikroeprevetu, dodaju se 2 volumna udjela (≈800 µl) hladnog izopropanola te se lagano promiješa. Taj postupak izazove taloženja DNA koja se vidi kao netopiv splet. Sve se dalje centrifugira 2 min na 13000 x g, i talog se spušta na dno mikroeprevete. Supernatant se odlije, a talog ispiri dodatkom 200 µl 75 %-tnog etanola, i centrifugira ponovo 2 min na 13000 x g pri sobnoj temperaturi. Supernatant se odlije, mikroeprevete dodatno posuše, prislone na papir i suše 20 min s otvorenim poklopcem u

digestoru. Osušenom talogu se dodaje 100  $\mu$ l TE pufera, sve se ostavi preko noći na sobnoj temperaturi kako bi se DNA u potpunosti otopila. Nakon toga uzorci DNA se mogu pohraniti na +4°C.

#### 4.4.2. Genotipizacija obzirom na polimorfizme gena *COMT*, i *MAO-B*

Genotipiziranje je učinjeno za polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* (identifikacijski broj u bazi podataka db SNP NCBI: rs4680), te polimorfizam G/A 13. introna gena *MAO-B* (identifikacijski broj u bazi podataka db SNP NCBI: rs1799836). Određivanje genotipa učinjeno je metodom lančane reakcije polimerazom (PCR; od eng. *polymerase chain reaction*) u stvarnom vremenu (*real time PCR*) korištenjem komercijalno dostupnih kompleta za određivanje polimorfizama jedne baze tvrtke Applied biosystems (SAD) i uređaja „ABI Prism 7000 Sequence Detection System” (Applied Biosystems, SAD). Metoda se temelji na hibridizaciji fluorescentno obilježenih oligonukleotidnih sonda i njima komplementarnih polimorfnih mjesta na genomskoj DNA. Sonde se u reakcijskoj smjesi na 5' kraju obilježavaju jednom fluorescentnom bojom (VIC i FAM) i sonda se specifično veže za slijed koji sadrži 1 promijenjenu bazu. Na 3' kraju obje sonde imaju vezan utišivač fluorescencije (NFQ, od eng. *nonfluorescent quencher*). Kada je sonda vezana za komplementarni slijed na lancu DNA, koji ujedno služi i kao kalup u lančanoj reakciji polimerazom, utišivač i boja se nalaze na takvoj udaljenosti koja omogućuje utišivaču da spriječi fluorescenciju boje. Prilikom produljivanja početnica termostabilna DNA polimeraza pocijepa vezane sonde, boja više nije pod utjecajem utišivača te počinje fluorescirati što se bilježi uređajem kao signal. Jačina i vrsta dobivenog signala omogućuje određivanje genotipa. Fluorescencija jedne boje upućuje na homozigotnost jednog alela, a fluorescencija obje boje upućuje na prisutnost oba alela, tj. heterozigotnost. Sastav reakcijske smjese i uvjeti reakcije prilikom genotipizacije metodom PCR-a u stvarnom vremenu: TaqMan univerzalna matična mješavina (12,5  $\mu$ l za *MAO-B* i *COMT*); TaqMan mješavina sonda i početnica (0,625 za *MAO-B* i 1,25  $\mu$ l *COMT*); DNA (1-20 ng) otopljena u vodi (11,25  $\mu$ l za *MAO-B* i *COMT*); to je 25  $\mu$ l za *MAO-B* i *COMT* ukupnog reakcijskog volumena. Pristupni brojevi: C\_8878790\_10 za rs1799836 za *MAO-B* i C\_25746809\_50 za rs4680 za *COMT* kod proizvođača (Applied Biosystems). Uvjeti reakcije prilikom genotipizacije metodom PCR-a u stvarnom vremenu su: početni koraci 95°C, 10 min za *MAO-B* i *COMT*; denaturacija: 92°C, 15 sec za *MAO-B* i *COMT*;

vezanje i produljenje početnica: 60°C, 1 min za *MAO-B* i 60°C, 1,5 min *COMT*. Prije početka reakcije, uređaj bilježi početnu, a po završetku reakcije, konačnu razinu fluorescencije u reakcijskoj smjesi. Računalni program daje prikaz razine fluorescencije za svaku fluorescentnu boju, a konačan prikaz rezultata uključuje ispis razine fluorescencije za svaku boju te grafički prikaz kao na Slici 4.1.



Slika 4.1. Grafički prikaz rezultata genotipizacije metodom PCR-a u stvarnom vremenu. Na osi x prikazan je intezitet fluorescencije bojom FAM, a na osi y intezitet fluorescencije bojom VIC, nastalih za vrijeme reakcije. Crveni i plavi krugovi označavaju homozigote za jedan ili drugi alel, a zeleni krugovi heterozigote kod kojih se javlja podjednaka flourescencija obiju boja; dok je crni krug negativna kontrola kod koje, uslijed nedostataka kalupa, ne dolazi do reakcije.

#### 4.4.3. Određivanje aktivnosti trombocitne monoaminooksidaze tipa B (MAO-B)

Aktivnost trombocitne MAO-B je određena pomoću modificirane spektrofotometrijske metode po Krajl-u (349) iz taloga trombocita dobiven obradom uzoraka pune krvi. U metodi se koristi kinuramin kao supstrat. Potrebne kemikalije su: 0,736 mM kinuramina (Sigma Aldrich, SAD); 2 mM 4-hidroksikinolina (Sigma Aldrich, SAD); kiseli fosfatni pufer (0,5 M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ ) (Kemika, Hrvatska); lužnati fosfatni pufer (0,5 M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ) (Kemika, Hrvatska); i 1 M NaOH (Kemika, Hrvatska). Postupak: na sobnoj temperaturi odmrzava se talog trombocita. Trombociti se razore soniciranjem (20 kHz, amplituda  $8 \times 10^{-3}$  mm kroz 60 s). U svim



određivanjima koriste se prazna proba (blank) i standardi koji se određuju u duplikatu. Kao standardi se koriste 5 nM; 2,5 nM; 1,25 nM; 0,562 nM i 0,313 nM vodena otopina 4-hidroksikinolina. Za praznu probu se koristi sonicirani talog trombocita. U staklenu epruvetu se dodaje 100 µl soniciranog taloga trombocita (uzorak i prazna proba) ili po 100 µl standarda svake koncentracije. Na to se dodaje 800 µl (uzorci i prazne probe) odnosno 900 µl (standardi) fosfatnog pufera (kiseli fosfatni pufer kojem je lužnatim fosfatnim puferom pH podešen na 7,4). Sve se izmiješa vorteks miješalicom. Nakon toga se dodaje 100 µl kinuramina samo u epruvete s uzorcima. Epruvete s praznom probom, standardima i uzorcima se inkubiraju sat vremena u vodenoj kupelji na 37°C. Dodatkom 2 ml hladne 1M otopine NaOH reakcija razgradnje kinuramina se zaustavlja. U epruvete s praznim probama se naknadno dodaje 100 µl kinuramina. Intenzitet fluorescencije u uzorcima, standardima i praznim probama se mjeri uređajem Varian Cary Eclipse (Agilent technologies, SAD) uz ekscitaciju pri 310 nm i emisiju pri 380 nm. Aktivnost trombocitne MAO-B izračuna se prema fluorescenciji poznatih koncentracija 4-hidroksikinolina u standardima. Izražava se kao količina 4-hidroksikinolina nastalog razgradnjom kinuramina tijekom jednog sata u odnosu na količinu ukupnih proteina u trombocitima. Dobiveni podaci normalizirani su s obzirom na koncentraciju ukupnih proteina u plazmi, a aktivnost trombocitne MAO-B izražena je kao količina 4-hidroksikinolina nastalog razgradnjom kinuramina u odnosu na količinu ukupnih proteina u trombocitima (4-OHQ/mg proteina/h). Zato je potrebno provesti i određivanje koncentracije ukupnih proteina u istom uzorku u kojem se određuje i aktivnost trombocitne MAO-B.

#### **4.4.4. Određivanje ukupnih proteina u talogu**

Koncentracija ukupnih proteina u soniciranom talogu trombocita određuje se metodom određivanja proteina prema Lowry-u (350). Potrebne kemikalije: 0,1 M HCl (Kemika, Hrvatska); 0,5% goveđi serumski albumin (BSA) (Sigma Aldrich, SAD); ABC otopina (2% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Kemika, Hrvatska), 1% CuSO<sub>4</sub> (Kemika, Hrvatska), 2% K-Na tartarat (Kemika, Hrvatska); reagens Folin-Ciocalteau (Sigma Aldrich, SAD). Postupak: određivanje koncentracije proteina se za sve uzorke vrši u triplicatu. Koriste se otopine BSA (25, 12,5 i 6,25 mg) u 0,1 M HCl kao standardi. Kao prazna proba koristi se 0,1 M HCl. U staklenu epruvetu se dodaje 10 µl soniciranih trombocita i 2 ml ABC otopine. Smjesa se ostavi stajati 10 min na sobnoj

temperaturi. Tome se dodaje 200  $\mu$ l reagensa folin-Ciocalteau razrijeđenog vodom u omjeru 1:1. Nakon 30 minuta spektrofotometrijski se mjeri apsorbancija smjese pri valnoj duljini od 700 nm. Prazne probe i standardi prolaze isti postupak kao i uzorci. Iz apsorbancije smjese, a prema apsorbanciji poznatih koncentracija proteina u standardima, izračuna se koncentracija proteina u uzorcima.

#### **4.5. Statistička obrada podataka**

Svi su rezultati obrađeni i statistički analizirani pomoću statističkog programa Sigma Stat 3,5 (Jandell Scientific Corp., SAD). Frekvencije genotipova i alela između pojedinih skupina uspoređene su  $\chi^2$ -testom.  $\chi^2$ -test se koristio za provjeru odstupanja distribucije genotipova od Hardy-Weinbergove ravnoteže. Kolmogorov-Smirnovljevim testom testirano je eventualno odstupanje od normalne razdiobe. Aktivnost MAO-B i demografski podaci između pojedinih skupina uspoređeni su, ovisno o normalnosti razdiobe podataka, pomoću parametrijskih analiza (Studentovog t-testa za dvije skupine podataka te jednostruke analize varijance [ANOVA] i Newman-Keuls testa multiple komparacije za tri ili više skupina podataka), dok su kod odstupanja od normalne razdiobe statističke obrade učinjene pomoću neparametrijskih analiza: Kruskal-Wallisova ANOVA-e rangova i Mann-Whitney U testa. Za provjeru utjecaja pušačkog statusa na aktivnost trombocitne MAO-B korištena je dvostruka ANOVA. Logistička regresija je korištena za utvrđivanje interakcije pojedinih genotipova i njihovog zajedničkog utjecaja na prisutnost agitiranog stanja. Za usporedbu aktivnosti trombocitne MAO-B između skupina s pojedinim fenotipom korištena je višestruka regresijska analiza. Razina značajnosti  $\alpha$  postavljena je na 0,05. Svi su korišteni testovi bili dvosmjerni.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Demografski podatci

U istraživanje su uključeni isključivo ispitanici muškog spola (N=182) s dijagnozom poremećaja ophođenja (N=117), te ispitanici kod kojih nisu ispunjeni svi kriteriji za dijagnozu poremećaja ophođenja (N=65). Adolescenti s dijagnozom poremećaja ophođenja još su dodatno podijeljeni i na one s težim oblikom (N=58) u odnosu na skupinu adolescenata s blažim i srednje izraženim oblikom poremećaja ophođenja (N=59). Kolmogorov-Smirnovljevim testom testirana je razdioba svih ispitivanih varijabli, te je zbog odstupanja od normalne razdiobe, za analizu demografskih i kliničkih podataka, korištena neparametrijska statistika (Mann-Whitney U test ili Kruskal-Wallisova ANOVA rangova).

Tablica 5.1. prikazuje demografske podatke ispitanika koji su podijeljeni prema dijagnozi na adolescente s poremećajem ophođenja, te ispitanike koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza).

Istraživane skupine (Tablica 5.1.) ne razlikuju se značajno s obzirom na dob ( $P=0,642$ ) te s obzirom na broj bodova na ljestvici OAS-M: domena Suicidalnost ( $P=0,180$ ). Značajno ( $P<0,0001$ ) veći broj bodova na svim ostalim korištenim ljestvicama (PCL-YV, AG-87, OAS-M: UK; OAS-M: domena Agresija, OAS-M: domena Iritabilnost i CBCL) ima skupina adolescenata s poremećajem ophođenja u odnosu na ispitanike s parcijalnom dijagnozom (Tablica 5.1.). Adolescenti s poremećajem ophođenja imaju također značajno ( $P=0,038$ ) veći broj bodova na ljestvici KADS-6 u odnosu na ispitanike s parcijalnom dijagnozom (Tablica 5.1.).

**Tablica 5.1.** Demografski i klinički podaci ispitanika podijeljenih na ispitanike koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza), te adolescente s poremećajem ophođenja. Svi podatci su prikazani kao medijan (raspon).

	Parcijalna dijagnoza N=65	Poremećaj ophođenja N=117	Mann-Whitney U test
Dob	16,0 (14,0 – 20,0)	17,0 (14,0 – 21,0)	U=3647; P=0,642
KADS-6	3,0 (0,0 – 13,0)	4,0 (0,0 – 17,0)	U=3100; <b>P=0,038</b>
PCL-YV	11,0 (0,0 – 28,0)	27,0 (9,0 – 40,0)	U=721; <b>P&lt;0,0001</b>
AG-87	199,0 (99,0 – 295,0)	256,0 (174,0 – 353,0)	U=1168,5; <b>P&lt;0,0001</b>
OAS-M: ukupno	13,0 (1,0 – 44,0)	33,0 (2,0 – 119,0)	U=1360,5; <b>P&lt;0,0001</b>
Agresija	9 (0,0 – 37,0)	27 (0,0 – 99,0)	U=1374,5; <b>P&lt;0,0001</b>
Suicidalnost	0,0 (0,0 -2,0)	1,0 (0,0 – 13,0)	U=3377; P=0,180
Iritabilnost	4,0 (0,0 – 10,0)	6,0 (1,0 – 10,0)	U=1779,5; <b>P&lt;0,0001</b>
CBCL	46,0 (12,0 – 80,0)	72,0 (19,0 – 133,0)	U=1082; <b>P&lt;0,0001</b>

Tablica 5.2. prikazuje demografske podatke ispitanika koji su podijeljeni prema dijagnozi na adolescente kod kojih nisu ispunjeni svi kriteriji za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza) te na adolescente s težim oblikom poremećaja ophođenja i na skupinu adolescenata s blažim i srednje izraženim oblikom poremećaja ophođenja. Istraživane skupine (Tablica 5.2.) ne razlikuju se značajno s obzirom na dob (P=0,513) te s obzirom na broj bodova na ljestvici OAS-M: Suicidalnost (P=0,105). Značajno veći broj bodova na svim ostalim korištenim ljestvicama: KADS-6 (P=0,038); te ostale ljestvice (P<0,0001): PCL-YV, AG-87, OAS-M: ukupni bodovi te podskale OAS-M (Agresija; Iritabilnost) i CBCL ima skupina adolescenata s težim oblikom poremećaja ophođenja u odnosu na ispitanike s blažim i srednje

izraženim oblikom poremećaja ophođenja i u odnosu na adolescente kod kojih nisu ispunjeni svi kriteriji za dijagnozu poremećaja ophođenja (Tablica 5.2).

**Tablica 5.2.** Demografski i klinički podatci ispitanika podijeljenih na one koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza) te na ispitanike s blažim i srednje izraženim oblikom poremećaja ophođenja te one s težim oblikom poremećaja ophođenja. Svi podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon).

	Parcijalna dijagnoza N=65	Poremećaj ophođenja		Kruskal-Wallisova ANOVA rangova (df=2)
		Blaži oblik N=59	Teži oblik N=58	
Dob	16,0 (14,0 – 20,0)	17,0 (14,0 – 20,0)	17,0 (14,0 – 21,0)	H=1,28; P=0,513
KADS-6	3,0 (0,0 – 13,0)	3,0 (0,0 – 9,0)	4,0 (0,0 – 17,0)*	H=6,45; <b>P=0,038</b>
PCL-YV	11,0 (0,0 – 28,0)	20,0 (9,0 – 36,0)*	31,5 (11,0 – 40,0)*,#	H=103,66; <b>P&lt;0,0001</b>
AG-87	199,0 (99,0 – 295,0)	243,0 (174,0 – 301,0)*	285,5 (198,0 – 353,0)*,#	H=74,22; <b>P&lt;0,0001</b>
OAS-M: UK	13,0 (1,0 – 44,0)	25,0 (2,0 – 59,0)*	40,0 (4,0 – 119,0)*,#	H=68,02; <b>P&lt;0,0001</b>
Agresija	9 (0,0 – 37,0)	21,0 (0,0 – 52,0)*	31,0 (3,0 – 99,0)*,#	H=66,63; <b>P&lt;0,0001</b>
Suicidalnost	0,0 (0,0 -2,0)	1,0 (0,0 – 7,0)	1,0 (0,0 – 13,0)	H=33,88; P=0,105
Iritabilnost	4,0 (0,0 – 10,0)	6,0 (1,0 – 9,0)*	7,0 (1,0 – 10,0)*,#	H=49,15; <b>P&lt;0,0001</b>
CBCL	46,0 (12,0 – 80,0)	68,0 (19,0 – 119,0)*	84,0 (44,0 – 133,0)*,#	H=78,72; <b>P&lt;0,0001</b>

\* P<0,05 vs. ispitanici kojih nisu ispunjeni svi kriteriji za dijagnozu poremećaja ophođenja (post-hoc test)

# P<0,05 vs. skupina adolescenata s blažim i srednje izraženim oblikom poremećaja ophođenja (post-hoc test)

Značajno veći broj bodova na spomenutim korištenim ljestvicama (PCL-YV, AG-87, OAS-M: ukupni bodovi i podskale OAS-M: Agresija, Iritabilnost i CBCL) ima i skupina adolescenata s blažim i srednje izraženim oblikom poremećaja ophođenja u odnosu na adolescente kod kojih nisu ispunjeni svi kriteriji za dijagnozu poremećaja ophođenja (Tablica 5.2.).

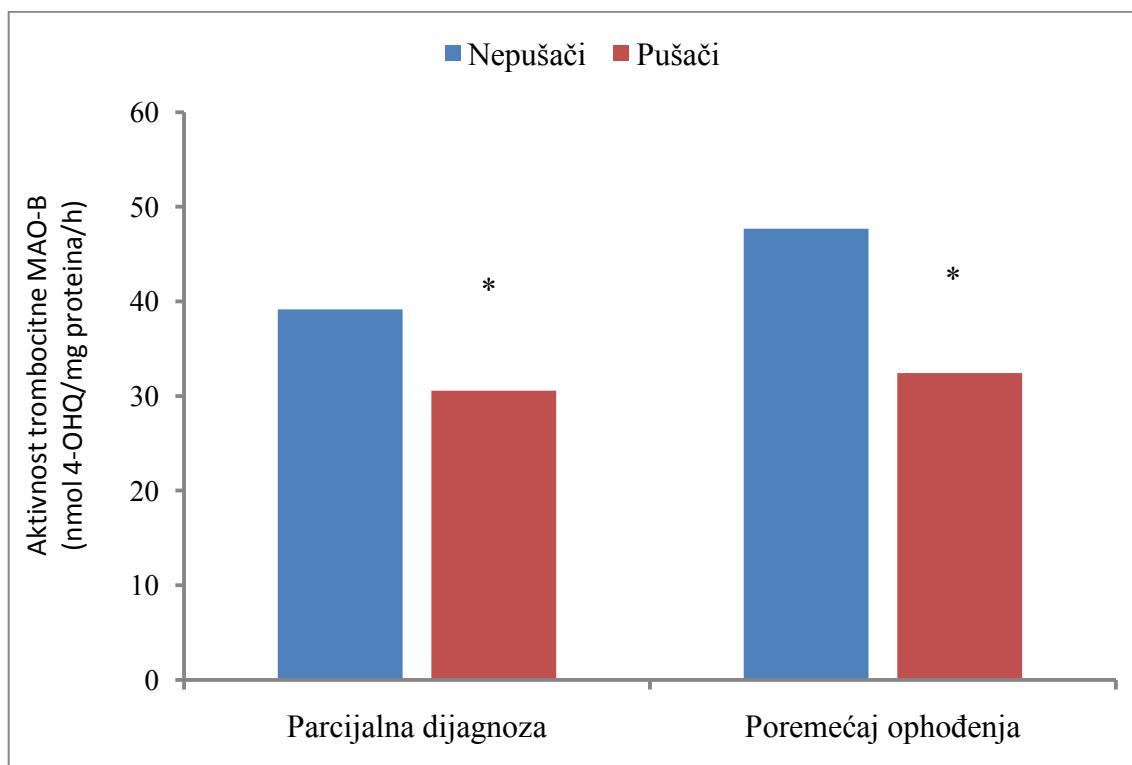
## 5.2. Aktivnost trombocitne monoaminooksidaze tipa B (MAO-B)

Aktivnost trombocitne MAO-B određena je spektrofotometrijski metodom po Krajlju (1965) koristeći kinuramin kao supstrat. Dobiveni podaci normalizirani su s obzirom na koncentraciju ukupnih proteina u plazmi, a aktivnost trombocitne MAO-B izražena je kao količina 4-hidroksikinolina nastalog razgradnjom kinuramina u odnosu na količinu ukupnih proteina u trombocitima (4-OHQ/mg proteina/h). Iz postojeće literature poznato je da pušenje utječe na aktivnost trombocitne MAO-B na način da je kod pušača ta aktivnost snižena u odnosu na nepušače. Kako bi te nalaze potvrdili i u istraživanim skupinama, svi su adolescenti uključeni u studiju bili podijeljeni prema pušačkom statusu na pušače i nepušače. Utvrđeno je da postoji 33 (18%) nepušača i 149 (82%) pušača, te da nepušači imaju vrijednosti MAO-B u trombocitima  $42,3 \pm 18,2$  4-OHQ/mg proteina/h; a da pušači imaju vrijednosti MAO-B u trombocitima  $31,9 \pm 14,3$  4-OHQ/mg proteina/h. Ta je razlika bila značajna ( $t=3,574$ ;  $df=180$ ;  $P=0,0005$ ; Student t-test). Ti su podatci potvrdili da je aktivnost MAO-B u trombocitima značajno snižena u pušača u odnosu na nepušače. S obzirom na navedenu činjenicu, kod svih daljnjih statističkih analiza vezano za aktivnost trombocitne MAO-B u obzir je uzet i pušači status ispitanika. Budući da su podatci koji se odnose na aktivnost trombocitne MAO-B slijedili normalnu razdiobu podataka (Kolmogorov-Smirnovljev testom;  $P=0,252$ ), u svim daljnjim analizama koje uključuju aktivnost MAO-B u trombocitima, korištene su parametrijske statističke metode. Vrijednosti za aktivnost trombocitne MAO-B prikazane su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Aktivnost MAO-B kod svih ispitanika iznosila je  $33,76 \pm 15,56$  4-OHQ/mg proteina/h (raspon: 4,36 do 86,68 4-OHQ/mg proteina/h).

### 5.2.1. Aktivnost trombocitne monoaminooksidaze tipa B i dijagnoza poremećaja ophođenja

Utjecaj dijagnoze na aktivnost trombocitne MAO-B ispitan je koristeći dvostruku analizu varijance (dvostruka ANOVA) koja je pokazala da postoji značajan utjecaj pušenja ( $F=15,38$ ;  $df=1,178$ ;  $P<0,001$ ), ali ne i dijagnoze ( $F=2,92$ ;  $df=1,178$ ;  $P=0,089$ ) na analiziranu aktivnost trombocitne MAO-B, kada su ispitanici podijeljeni na adolescente koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza) te adolescente s poremećajem ophođenja (Slika 5.1.). Post-hoc analiza za koju je korišten Student-Newman-Keuls test pokazala

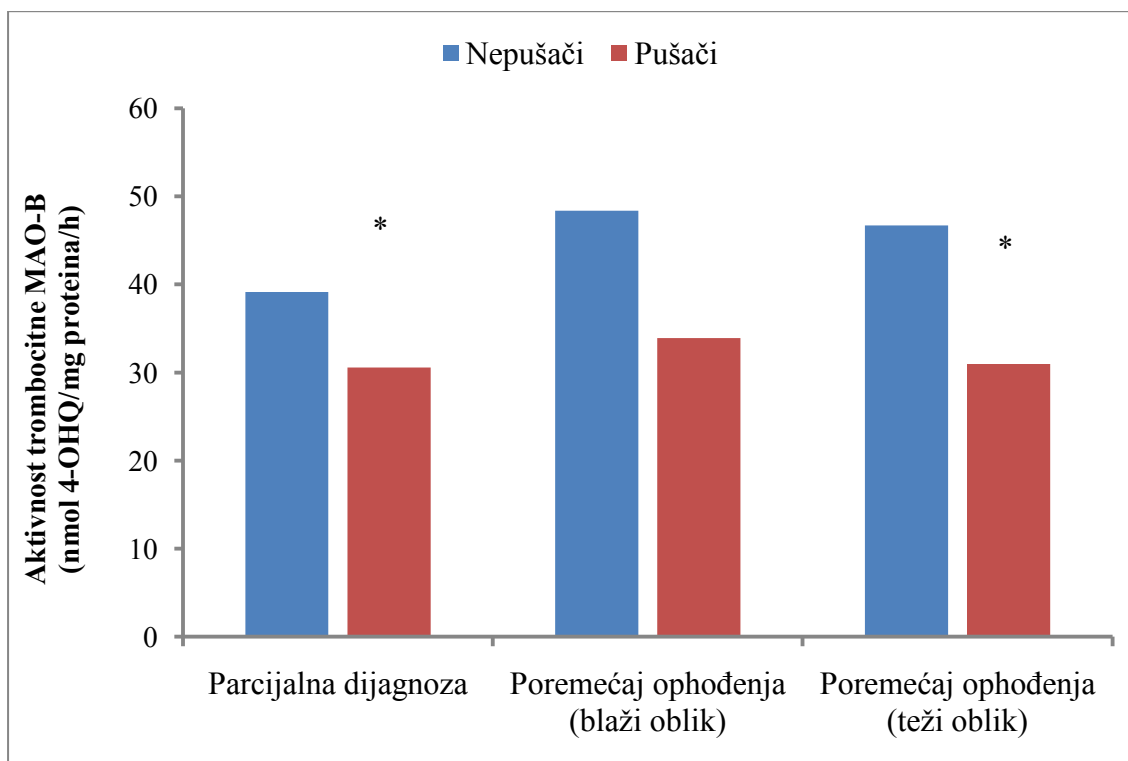
je da pušači koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja te pušači s poremećajem ophođenja imaju značajno ( $P < 0,05$ ) nižu aktivnost trombocitne MAO-B u odnosu na nepušače s poremećajem ophođenja (Slika 5.1.).



**Slika 5.1.** Aktivnost trombocitne MAO-B kod adolescenta koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza) te adolescenta s poremećajem ophođenja, podijeljenih prema pušenju na pušače i nepušače. Stupci odgovaraju srednjim vrijednostima sa standardnim devijacijama.

\*  $P < 0,05$  vs. nepušači s poremećajem ophođenja (Student-Newman-Keuls test)

Rezultati dvostruke ANOVA-e pokazali su da, niti nakon podjele adolescenata na one koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza), te na ispitanike s blažim i srednje izraženim oblikom poremećaja ophođenja, te one s težim oblikom poremećaja ophođenja (Slika 5.2.), nema značajnog utjecaja dijagnoze ( $F=1,63$ ;  $df=1,176$ ;  $P=0,198$ ) na aktivnost MAO-B, ali i dalje postoji značajan utjecaj pušenja ( $F=14,63$ ;  $df=2,176$ ;  $P < 0,001$ ). Post-hoc analiza za koju je korišten Student-Newman-Keuls test pokazala je da pušači koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja te pušači s težim oblikom poremećaja ophođenja imaju značajno ( $P < 0,05$ ) nižu aktivnost trombocitne MAO-B u odnosu na nepušače s blažim oblikom poremećaja ophođenja (Slika 5.2.).



**Slika 5.2.** Aktivnost trombocitne MAO-B kod adolescenta koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza), adolescenta s blažim i srednje izraženim oblikom poremećaja ophođenja te onih s težim oblikom poremećaja ophođenja, podijeljenih prema pušenju na pušače i nepušače. Stupci odgovaraju srednjim vrijednostima sa standardnim devijacijama.

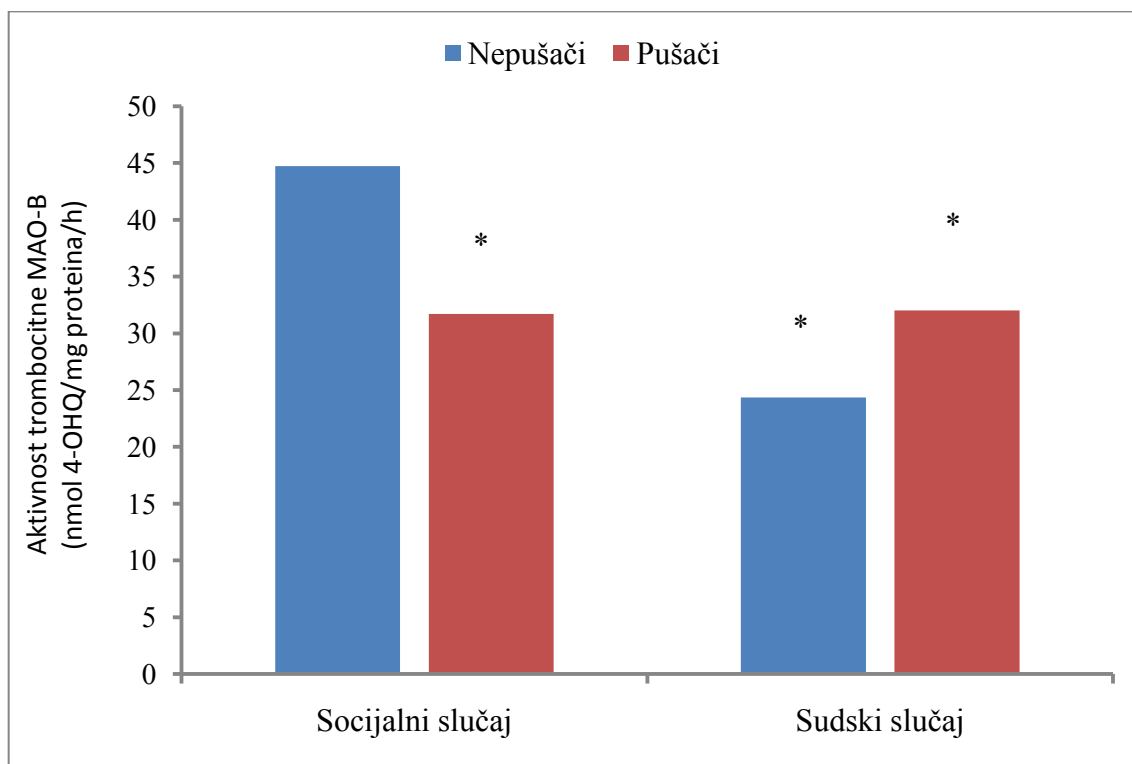
\*  $P < 0,05$  vs. nepušači s blažim oblikom poremećaja ophođenja (Student-Newman-Keuls test)

### 5.2.2. Aktivnost trombocitne monoaminooksidaze tipa B i psihosocijalne značajke ispitanika

Kako bi provjerili postoji li razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B između ispitanika smještenih u domove za mladež radi izvršavanja sudskih mjera (sudski slučajevi) ili zbog psihosocijalnih razloga (socijalni slučajevi), korištena je dvostruka ANOVA. Ta je statistička analiza pokazala da postoji značajna razlika između ispitanika nakon podjele s obzirom na postojanje, odnosno nepostojanje, sudski izrečene mjere ( $F=5,82$ ;  $df=1,178$ ;  $P=0,017$ ), ali je u ovom slučaju izostao utjecaj pušenja ( $F=0,41$ ;  $df=1,178$ ;  $P=0,521$ ) na analiziranu aktivnost trombocitne MAO-B (Slika 5.3.). Iz podatka je vidljivo da kod ispitanika koji su smješteni u domove za mladež radi izvršavanja sudskih mjera (sudski slučajevi) postoji snižena aktivnost



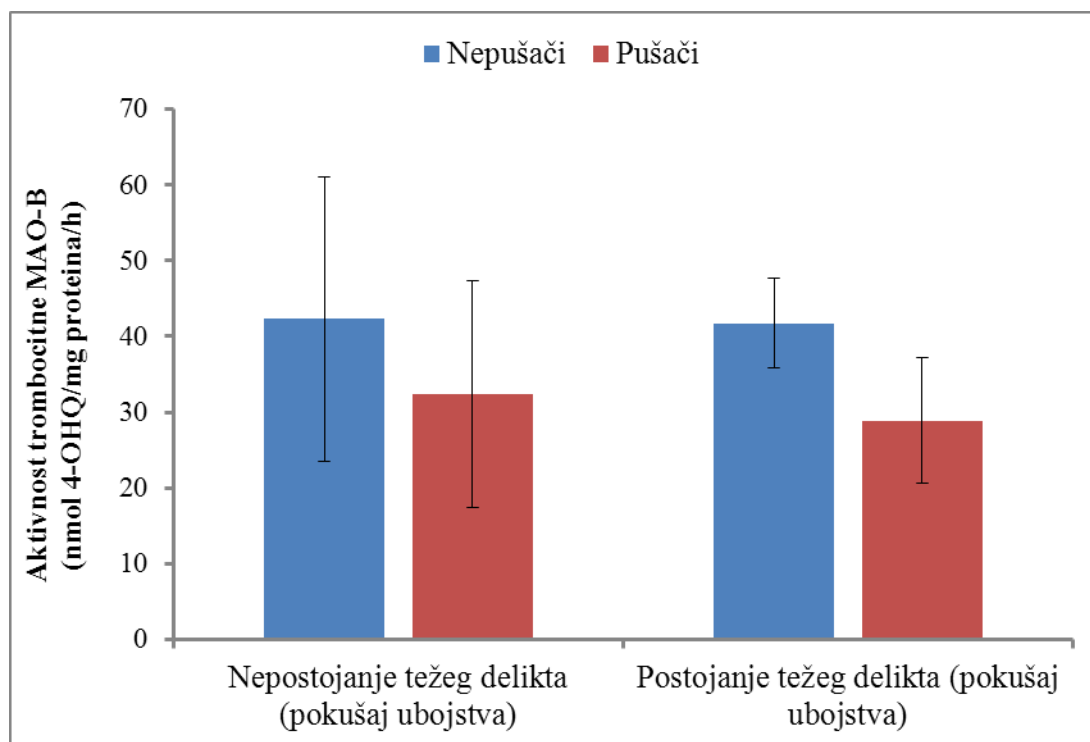
trombocitne MAO-B u odnosu na ispitanike koji su u domove smješteni zbog psihosocijalnih razloga (socijalni slučajevi) (Slika 5.3.). Post-hoc analiza za koju je korišten Student-Newman-Keuls test pokazala je da pušači kod kojih postoji (sudski slučaj) ili ne postoji (socijalni slučaj) sudski izrečena mjera, ali i nepušači sa sudskom mjerom, imaju značajno ( $P < 0,05$ ) nižu aktivnost trombocitne MAO-B u odnosu na nepušače kod kojih ne postoji sudski izrečena mjera (Slika 5.3.).



**Slika 5.3.** Aktivnost trombocitne MAO-B kod adolescenta kod kojih postoji (sudski slučaj) ili ne postoji (socijalni slučaj) sudski izrečena mjera, podijeljenih prema pušenju. Stupci odgovaraju srednjim vrijednostima sa standardnim devijacijama.

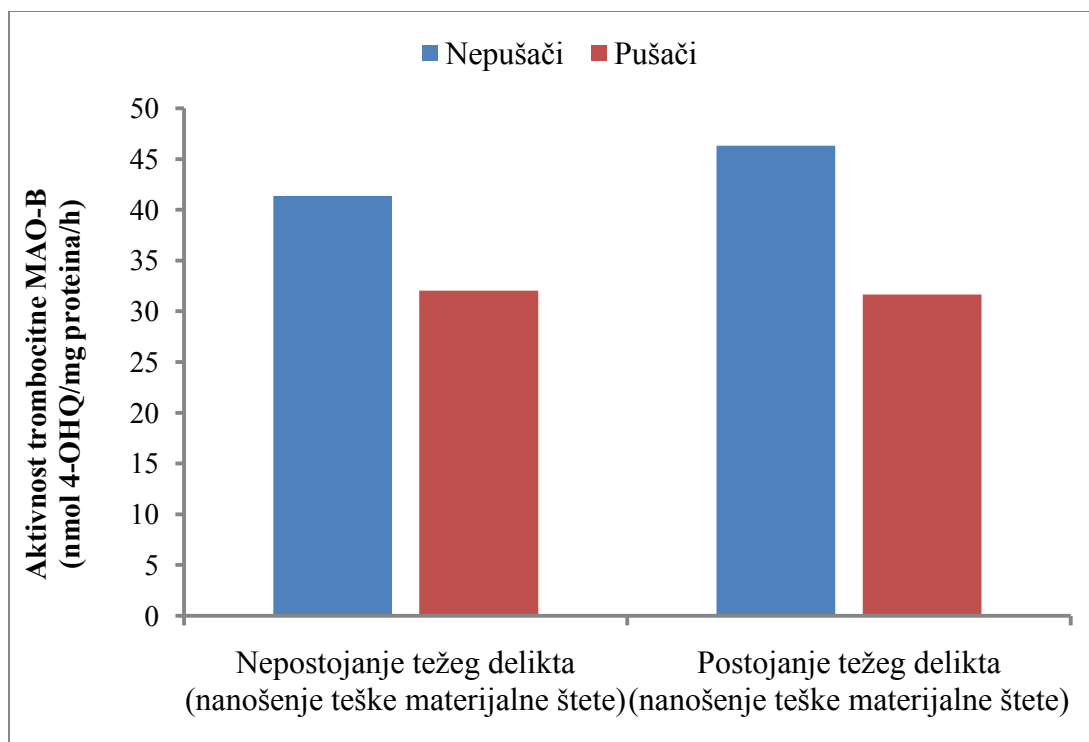
\*  $P < 0,05$  vs. nepušači kod kojih ne postoji sudski izrečena mjera (Student-Newman-Keuls test)

Ispitanici su dodatno podijeljeni (Slika 5.4.) i s obzirom na postojanje, odnosno nepostojanje težeg delikta s obilježjima kaznenog djela (pokušaj ubojstva). Rezultati dvostruke ANOVA-e pokazali su da na aktivnost trombocitne MAO-B u ovom slučaju ne utječe niti pušenje ( $F=3,85$ ;  $df=1,178$ ;  $P=0,051$ ) (makar je vidljiv trend), niti prisustvo težeg delikta u obliku pokušaja ubojstva ( $F=0,12$ ;  $df=1,178$ ;  $P=0,729$ ).



**Slika 5.4.** Aktivnost trombocitne MAO-B kod adolescenta s obzirom na postojanje, odnosno nepostojanje težeg delikta s obilježjima kaznenog djela (pokušaj ubojstva), podijeljenih prema pušenju na pušače i nepušače. Stupci odgovaraju srednjim vrijednostima sa standardnim devijacijama.

U slučaju podjele ispitanika s obzirom na to jesu li ili nisu počinili težu materijalnu štetu (Slika 5.5.), analiza dvostrukom ANOVA-om ponovno je potvrdila značajan utjecaj pušenja ( $F=10,82$ ;  $df=1,178$ ;  $P=0,001$ ), ali ne i ovakvog oblika težeg delikta, odnosno nanošenja teže materijalne štete ( $F=0,53$ ;  $df=1,178$ ;  $P=0,531$ ) na analiziranu aktivnost trombocitne MAO-B.



**Slika 5.5.** Aktivnost trombocitne MAO-B kod adolescenta s obzirom na postojanje, odnosno nepostojanje teškog delikta s obilježjima kaznenog djela (nanošenje teške materijalne štete), podijeljenih prema pušenju na pušače i nepušače. Stupci odgovaraju srednjim vrijednostima sa standardnim devijacijama.

### 5.2.3. Aktivnost trombocitne monoaminooksidaze tipa B i disocijalno ponašanje

Kako bi se istražila povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B s različitim fenotipovima agresivnog ponašanja i ostalim značajkama disocijalnog ponašanja kod ispitanika, korištena je metoda višestruke linearne regresije, koja kao zavisnu varijablu koristi aktivnost trombocitne MAO-B, te kao nezavisnu varijablu broj bodova na različitim ljestvicama koje su korištene za procjenu određenih disocijalnih značajki (Tablice 5.3 i 5.4.). Svi modeli višestruke linearne regresije dodatno su korigirani za potencijalni utjecaj dijagnoze i pušenja. Za procjenu disocijalnih značajki, odnosno fenotipova agresivnog ponašanja i drugih psihosocijalnih atributa, korištene su sljedeće ljestvice: KADS-6, PCL-YV (faktori F1-F4, omjer  $(F1+F2)/(F3+F4)$ ), AG-87 (verbalna manifestna agresivnost (VM), fizička manifestna agresivnost (FM), indirektna ili pomjerena agresivnost (IN), verbalna latentna agresivnost (VL), fizička latentna agresivnost (FL), omjer  $(VM+FM)/(VL+FL)$ ); OAS-M (domena Agresija (verbalni napad, napad na predmete, napad na druge i napad na sebe), domena Iritabilnost (subjektivna razdražljivost,

otvorena razdražljivost), domena Suicidalnost); CBCL (delikvencija, agresija, omjer agresija/delikvencija). U Tablicama 5.3. i 5.4. prikazani su rezultati višestruke linearne regresije na način da je prikazan rezultat za ukupni model koji je korigiran za utjecaj dijagnoze i pušenja. Pojedini modeli su značajni, ali ne zbog utjecaja broja bodova ostvarenih na određenim ljestvicama, već zbog utjecaja drugih varijabli za koje su modeli korigirani (Tablice 5.3 i 5.4).

U Tablici 5.3. broj bodova na ljestvici KADS-6 nije bio značajno povezan s aktivnosti trombocitne MAO-B kada je ukupni model korigiran za utjecaj dijagnoze i pušenja.

U Tablici 5.4. i to u slučaju broja bodova na dijelu ljestvice OAS-M koja se odnosi na verbalni napad (domena Agresija), značajan rezultat ( $P=0,016$ ) upućuje na to da je zadani model odgovoran za 9,0% varijacije u aktivnosti trombocitne MAO-B, dok je u slučaju dijela ljestvice OAS-M koji se odnosi na subjektivnu razdražljivost (domena Iritabilnost), zadani značajni ( $P=0,035$ ) model odgovoran za 8,3% varijacije u aktivnosti trombocitne MAO-B (Tablica 5.4). Oba modela upućuju na to da je veći broj bodova na pojedinim domenama ljestvice OAS-M povezan s većom aktivnosti MAO-B u trombocitima.

**Tablica 5.3.** Utjecaj depresije na aktivnost trombocitne MAO-B. Svi modeli višestruke linearne regresije su korigirani za utjecaj dijagnoze i pušenja.

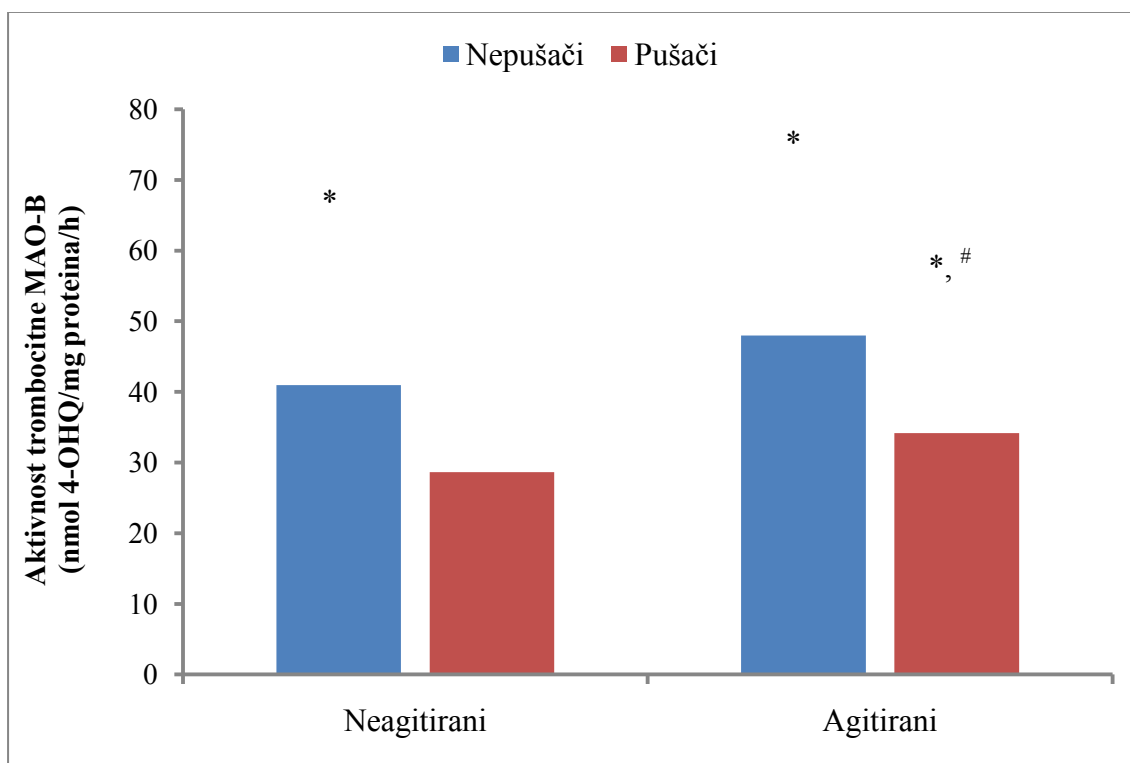
	MAO-B aktivnost			Model višestruke linearne regresije		
	Koeficijent	t	P	Korigirani R <sup>2</sup>	F	P
<b>KADS-6</b>	-0,035	-0,10	0,918	0,060	4,82	0,003

**Tablica 5.4.** Utjecaj različitih fenotipova agresivnog ponašanja i ostalih značajki disocijalnog ponašanja na aktivnost trombocitne MAO-B. Svi modeli višestruke linearne regresije su korigirani za utjecaj dijagnoze i pušenja.

	MAO-B aktivnost			Model višestruke linearne regresije		
	Koeficijent	t	P	Korigirani R <sup>2</sup>	F	P
<b>PCL-YV: ukupno</b>	0,001	0,01	0,994	0,060	4,81	0,003
Faktor 1	0,596	1,22	0,222	0,067	5,36	0,001
Faktor 2	0,224	0,49	0,625	0,061	4,91	0,003
Faktor 3	-0,121	-0,27	0,791	0,060	4,85	0,003
Faktor 4	-0,939	-1,65	0,101	0,074	5,80	0,001
(F1+F2)/(F3+F4)	0,816	0,56	0,573	0,061	4,94	0,003
<b>AG-87: ukupno</b>	-0,017	-0,67	0,504	0,062	4,99	0,002
verbalna manifestna ag. (VM)	-0,104	-1,06	0,290	0,066	5,23	0,002
fizička manifestna ag. (FM)	0,050	0,53	0,598	0,061	4,92	0,003
indirektna ag. (IN)	-0,158	-1,57	0,119	0,072	5,71	0,001
verbalna latentna ag. (VL)	-0,00	-0,00	0,997	0,060	4,82	0,003
fizička latentna ag. (FL)	-0,067	-0,76	0,446	0,063	5,03	0,002
(VM+FM)/(VL+FL)	3,564	3,87	0,921	0,064	5,13	0,002
<b>OAS-M: ukupno</b>	0,084	1,35	0,179	0,069	5,48	0,001
<b>Agresija</b>	0,100	1,39	0,168	0,070	5,52	0,001
– verbalni napad	0,669	2,43	<b>0,016</b>	0,090	6,95	<0,001
– napad na predmete	0,051	0,24	0,807	0,060	4,85	0,003
– napad na druge	0,201	1,27	0,206	0,068	5,40	0,001
– napad na sebe	0,115	0,42	0,672	0,061	4,91	0,003
<b>Iritabilnost</b>	0,528	0,95	0,346	0,064	5,15	0,002
– subjektivna razdražljivost	2,045	2,12	<b>0,035</b>	0,083	6,45	<0,001
– otvorena razdražljivost	-0,503	-0,50	0,615	0,061	4,92	0,003
<b>Suicidalnost</b>	0,196	0,38	0,705	0,060	4,88	0,003
<b>CBCL: ukupno</b>	0,001	0,02	0,982	0,060	4,82	0,003
Delikvencija (DS)	0,182	0,71	0,478	0,062	5,01	0,002
Agresija (AS)	-0,027	-0,19	0,849	0,060	4,84	0,003
AS/DS	-0,01	-0,02	0,986	0,063	4,96	0,003

#### 5.2.4. Aktivnost trombocitne monoaminooksidaze tipa B i agitacija

OAS-M ljestvica procjenjuje različite oblike agresivnog ponašanja. Kako bi se dodatno ispitala povezanost agresivnog ponašanja kojeg procjenjuje ova ljestvica, ispitanici su prema broju bodova vezanih za domenu Agresivnosti podijeljeni na one koji pokazuju umjerenu do ozbiljniju agitaciju ( $\geq 20$  bodova) u odnosu na ostale ispitanike. Rezultati višestruke linearne regresije pokazuju da postoji povezanost između agitiranog ponašanja i povišene aktivnosti trombocitne MAO-B (koeficijent=6,208;  $t=2,49$ ;  $P=0,014$ ), odnosno da je dobiveni model, korigiran za utjecaj dijagnoze i pušenja, odgovoran za 9,1% varijacije ( $F=7,05$ ;  $P<0,001$ ) u aktivnosti MAO-B u trombocitima.



**Slika 5.6.** Aktivnost trombocitne MAO-B kod ispitanika podijeljenih s obzirom na prisutnost odnosno odsutnost, umjerene do ozbiljnije agitacije te s obzirom na pušački status na pušače i nepušače. Stupci odgovaraju srednjim vrijednostima sa standardnim devijacijama.

\*  $P<0,05$  vs. neagitirani pušači (Student-Newman-Keuls test)

#  $P<0,05$  vs. agitirani nepušači (Student-Newman-Keuls test)

Post-hoc analiza za koju je korišten Student-Newman-Keuls test pokazala je da neagitirani pušači imaju značajno ( $P<0,05$ ) nižu aktivnost trombocitne MAO-B u odnosu na

neagitirane nepušače, agitirane nepušače te agitirane pušače (Slika 5.6.). Također, post-hoc analiza upućuje i na značajno ( $P < 0,05$ ) nižu aktivnost trombocitne MAO-B kod agitiranih pušača u odnosu na agitirane nepušače (Slika 5.6.).

Ovi rezultati dodatno su potvrđeni dvostrukom ANOVA-om gdje su kao kofaktori uzeti pušenje te prisustvo umjerene do ozbiljnije agitacije kodova na OAS -M: domena Agresivnost). Iz ove analize kao kofaktor isključena je dijagnoza poremećaja ophođenja jer ista nije imala značajan utjecaj u modelu koji je dobiven višestrukom linearnom regresijom. Ova statistička analiza (Slika 5.6.) pokazala je da postoji značajna razlika između ispitanika nakon podjele s obzirom na prisutnost, odnosno odsutnost, umjerene do ozbiljnije agitacije ( $F=5,36$ ;  $df=1,178$ ;  $P=0,022$ ), te s obzirom na pušački status ( $F=16,00$ ;  $df=1,178$ ;  $P < 0,001$ ). Vidljive razlike posljedica su veće aktivnosti trombocitne MAO-B kod agitiranih, u odnosu na neagitirane pušače i nepušače.

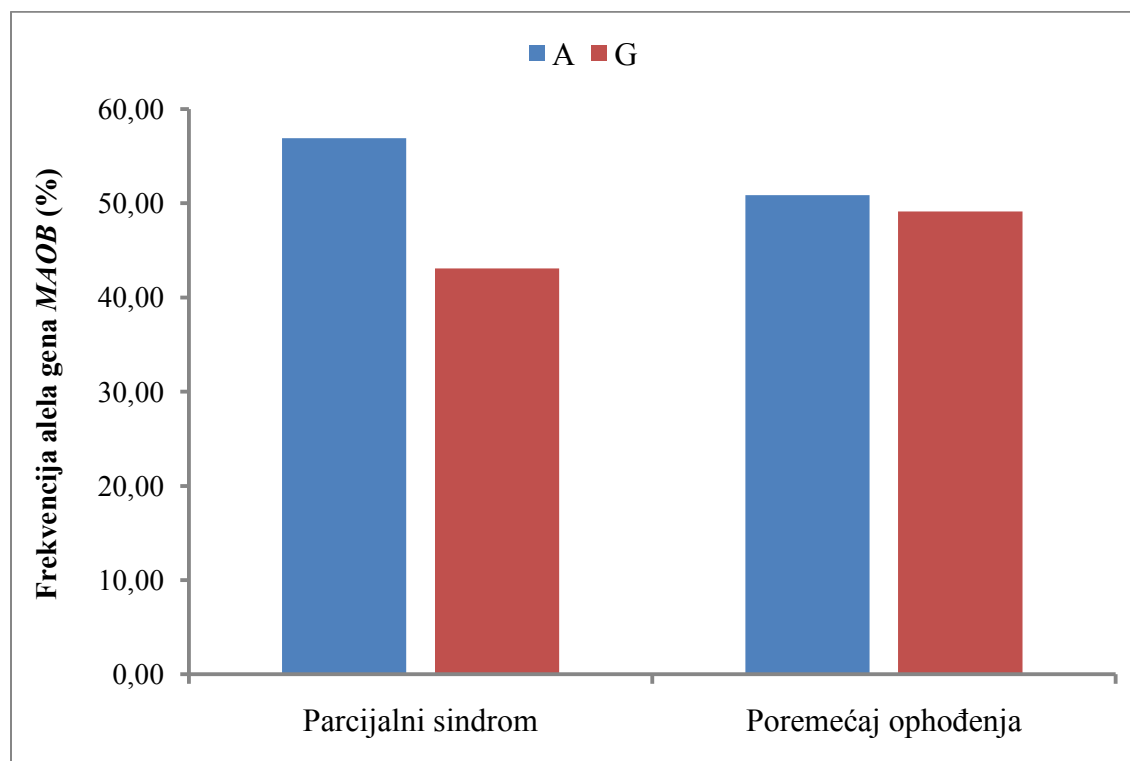
### **5.3. Polimorfizam u ponavljajućoj regiji 13. introna gena za monoaminooksidazu tipa B (MAO-B)**

Genotipizacija lančanom reakcijom polimeraze u stvarnom vremenu dala je podatke o učestalosti alela s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) koji je smješten u ponavljajućoj regiji 13. introna gena koji kodira za enzim MAO-B. Gen *MAOB* nalazi se na kromosomu X i zbog toga muški ispitanici mogu biti nosioci samo jednog alela (A ili G). Odstupanje od Hardy-Weinbergove ravnoteže nije bilo moguće testirati zbog nedostatka nosioca oba alela (heterozigota).

#### **5.3.1. Polimorfizam rs1799836 u ponavljajućoj regiji 13. introna gena za monoaminooksidazu tipa B i dijagnoza poremećaja ophođenja**

Pomoću  $\chi^2$ -testa provjereno je postoji li razlika u distribuciji alela A i G s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB* između skupina adolescenata koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza) te adolescenata s

poremećajem ophođenja (Slika 5.7.). Između ispitivanih skupina nije bilo značajne razlike u distribuciji alela A i G s obzirom na navedeni polimorfizam ( $\chi^2=0,40$ ;  $df=1$ ;  $P=0,530$ ).



**Slika 5.7.** Distribuciji alela s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB* između skupina adolescenata koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza) te adolescenata s poremećajem ophođenja.

**Tablica 5.5.** Distribuciji alela s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB* između skupina adolescenata koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza) te adolescenata s težim ili blaže izraženim oblikom poremećaja ophođenja.

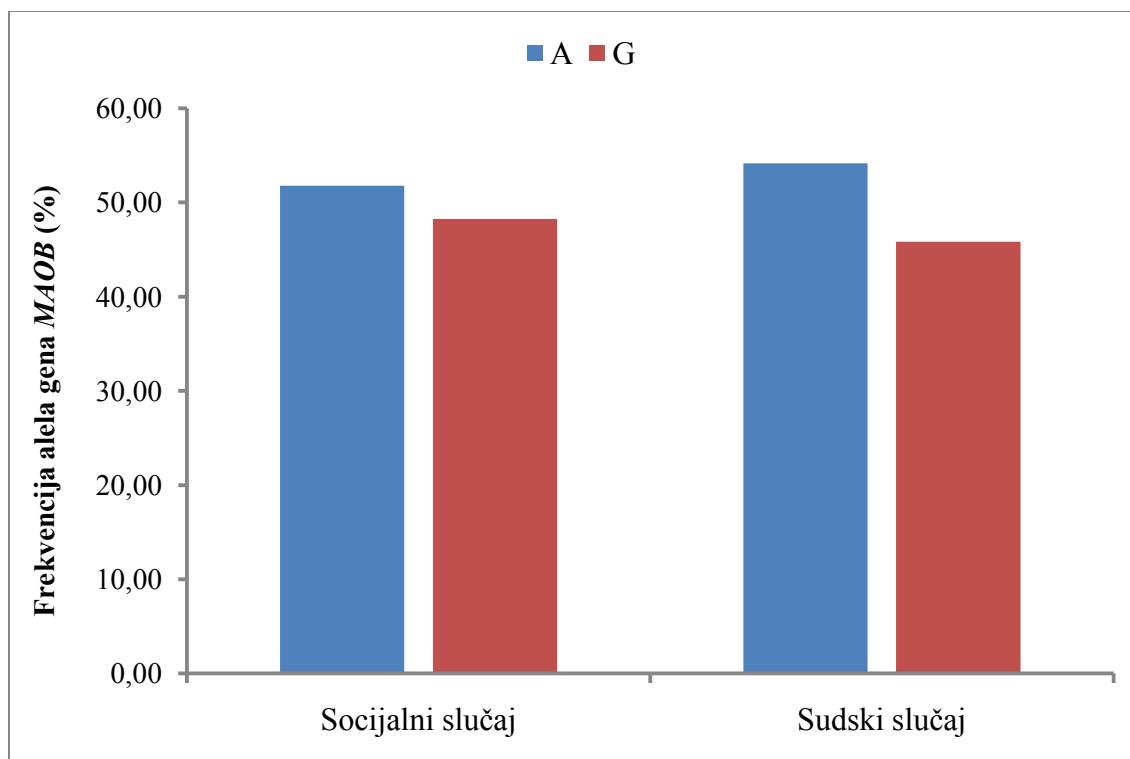
rs1799836 (A/G)	Parcijalni sindrom	Poremećaj ophođenja (blaži oblik)	Poremećaj ophođenja (teži oblik)
<i>MAOB</i>	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Aleli</b>			
A	37 (56,9)	29 (50,0)	30 (51,7)
G	28 (43,1)	29 (50,0)	28 (48,3)
$\chi^2$ -test	$\chi^2=0,65$ ; $df=2$ ; $P=0,723$		



Sličan rezultat je dobiven i nakon podjele ispitanika prema dijagnozi na adolescente kod kojih nisu ispunjeni svi kriteriji za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza) te na adolescente s težim oblikom poremećaja ophođenja i na skupinu adolescenata s blažim i srednje izraženim oblikom poremećaja ophođenja (Tablica 5.5.). Između ispitivanih skupina (Tablica 5.5.) nije bilo značajne razlike u distribuciji alela A i G s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB* ( $P=0,723$ ).

### **5.3.2. Polimorfizam rs1799836 u ponavljajućoj regiji 13. introna gena za monoaminooksidazu tipa B i psihosocijalne značajke ispitanika**

Za provjeru postoji li razlika u distribuciji alela s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB* između ispitanika smještenih u domove za mladež radi izvršavanja sudskih mjera (sudski slučajevi) ili zbog psihosocijalnih razloga (socijalni slučajevi), korišten je  $\chi^2$ -test (Slika 5.8). Ova statistička analiza pokazala je da ne postoji značajna razlika u distribuciji A i G alela s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB* između ispitanika nakon podjele s obzirom na postojanje, odnosno nepostojanje, sudski izrečene mjere ( $\chi^2=0,03$ ;  $df=1$ ;  $P=0,862$ ).



**Slika 5.8.** Distribuciji alela s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB* između ispitanika smještenih u domove za mladež radi izvršavanja sudskih mjera (sudski slučajevi) ili zbog psihosocijalnih razloga (socijalni slučajevi).

**Tablica 5.6.** Distribuciji alela s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB* između ispitanika podijeljenih s obzirom na postojanje, odnosno nepostojanje težeg delikta s obilježjima kaznenog djela (pokušaj ubojstva ili nanošenje teške materijalne štete).

rs1799836 (A/G)	Pokušaj ubojstva		Počinili težu materijalnu štetu	
	NE	DA	NE	DA
<i>MAOB</i>	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Aleli</b>				
A	81 (50,9)	15 (68,2)	61 (51,7)	35 (55,6)
G	78 (49,1)	7 (31,8)	57 (48,3)	28 (44,4)
$\chi^2$ -test	$\chi^2=1,67$ ; df=1; P=0,197		$\chi^2=0,12$ ; df=1; P=0,734	

Ispitanici su dodatno podijeljeni i s obzirom na postojanje, odnosno nepostojanje težeg delikta s obilježjima kaznenog djela (pokušaj ubojstva ili nanošenje teške materijalne štete). Rezultati  $\chi^2$ -test pokazali su da ne postoji značajna razlika (P=0,197) u distribuciji alela s

obzirom na navedeni polimorfizam između ispitanika nakon podjele s obzirom na prisustvo težeg delikta u obliku pokušaja ubojstva (Tablica 5.6). U slučaju podjele ispitanika s obzirom na to jesu li ili nisu počinili težu materijalnu štetu, analiza  $\chi^2$ -testom potvrdila je da nema značajne razlike ( $P=0,734$ ) u distribuciji alela s obzirom na navedeni polimorfizam (Tablica 5.6).

### **5.3.3. Polimorfizam u ponavljajućoj regiji 13. introna gena za monoaminooksidazu tipa B i disocijalno ponašanje**

Kako bi se istražio utjecaj polimorfizma rs1799836 (A/G) gena *MAOB* na različite fenotipove agresivnog ponašanja i ostale značajke disocijalnog ponašanja kod ispitanika, korištena je metoda višestruke linearne regresije koja kao zavisnu varijablu koristi broj bodova na različitim ljestvicama koje su korištene za procjenu određenih disocijalnih značajki te genotip s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB* kao nezavisnu varijablu (Tablica 5.7 i 5.8). Svi modeli višestruke linearne regresije dodatno su korigirani za potencijalni utjecaj dijagnoze. Za procjenu disocijalnih značajki, odnosno fenotipova agresivnog ponašanja i drugih psihosocijalnih atributa, korištene su sljedeće ljestvice: KADS-6, PCL-YV (faktori F1-F4, omjer  $(F1+F2)/(F3+F4)$ ), AG-87 (verbalna manifestna agresivnost (VM), fizička manifestna agresivnost (FM), indirektna ili pomjerena agresivnost (IN), verbalna latentna agresivnost (VL), fizička latentna agresivnost (FL), omjer  $(VM+FM)/(VL+FL)$ ); OAS-M (domena Agresija (verbalni napad, napad na predmete, napad na druge i napad na sebe), domena Iritabilnost (subjektivna razdražljivost, otvorena razdražljivost), domena Suicidalnost); CBCL (delikvencija, agresija, omjer agresija/delikvencija).

U Tablici 5.7. broj bodova na ljestvici KADS-6 nije bio značajno povezan s polimorfizma rs1799836 (A/G) gena *MAOB* kada je ukupni model korigiran za utjecaj dijagnoze i pušenja.

**Tablica 5.7.** Utjecaj polimorfizma rs1799836 (A/G) gena *MAOB* na različite fenotipove agresivnog ponašanja i ostalih značajki disocijalnog ponašanja u svih ispitanika. Svi modeli višestruke linearne regresije su korigirani za utjecaj dijagnoze

	rs1799836 (A/G) <i>MAOB</i>			Model višestruke linearne regresije		
	Koeficijent	t	P	Korigirani R <sup>2</sup>	F	P
<b>KADS-6</b>	-0,126	-0,25	0,801	0,005	1,14	0,246

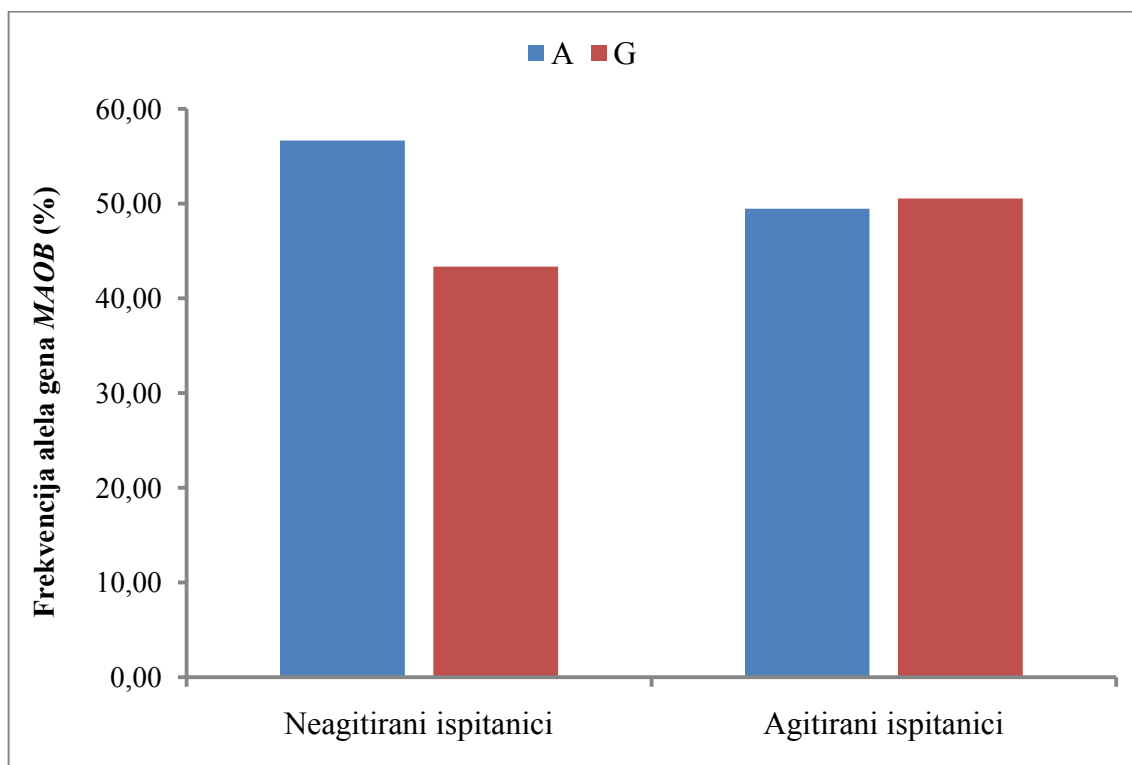
Rezultati višestruke linearne regresije pokazuju da ne postoji povezanost polimorfizma rs1799836 (A/G) gena *MAOB* s različitim fenotipovima agresivnog ponašanja i ostalim značajkama disocijalnog ponašanja kod ispitanika (određenim bodovima na ljestvicama PCL-YV (faktori F1-F4, omjer (F1+F2)/(F3+F4)), AG-87 (verbalna manifestna agresivnost (VM), fizička manifestna agresivnost (FM), indirektna ili pomjerena agresivnost (IN), verbalna latentna agresivnost (VL), fizička latentna agresivnost (FL), omjer (VM+FM)/(VL+FL)); OAS-M (domena Agresija (verbalni napad, napad na predmete, napad na druge i napad na sebe), domena Iritabilnost (subjektivna razdražljivost, otvorena razdražljivost), domena Suicidalnost); CBCL (delikvencija, agresija, omjer agresija/delikvencija), nakon korekcije za utjecaj dijagnoze (Tablica 5.8). U Tablici 5.8 prikazani su rezultati višestruke linearne regresije na način da je prikazan rezultat za ukupni model koji je korigiran za utjecaj dijagnoze. Pojedini modeli su značajni, ali ne zbog utjecaja broja bodova ostvarenih na određenim ljestvicama, već zbog utjecaja dijagnoze (Tablica 5.8).

**Tablica 5.8.** Utjecaj polimorfizma rs1799836 (A/G) gena *MAOB* na različite fenotipove agresivnog ponašanja i ostalih značajki disocijalnog ponašanja u svih ispitanika. Svi modeli višestruke linearne regresije su korigirani za utjecaj dijagnoze

	rs1799836 (A/G) <i>MAOB</i>			Model višestruke linearne regresije		
	Koeficijent	t	P	Korigirani R <sup>2</sup>	F	P
<b>PCL-YV: ukupno</b>	-0,674	-0,60	0,550	0,433	69,61	<0,001
Faktor 1	-0,059	-0,17	0,864	0,331	45,42	<0,001
Faktor 2	0,035	0,09	0,925	0,244	30,11	<0,001
Faktor 3	-0,550	-1,49	0,137	0,314	42,14	<0,001
Faktor 4	-0,111	-0,38	0,707	0,471	81,06	<0,001
(F1+F2)/(F3+F4)	0,147	1,25	0,214	0,001	1,07	0,346
<b>AG-87: ukupno</b>	-2,676	-0,40	0,693	0,343	48,03	<0,001
verbalna manifestna ag. (VM)	-1,347	-0,77	0,445	0,255	31,74	<0,001
fizička manifestna ag. (FM)	-0,79	-0,44	0,664	0,414	64,58	<0,001
indirektna ag. (IN)	-1,268	-0,75	0,454	0,276	35,36	<0,001
verbalna latentna ag. (VL)	0,060	0,03	0,972	0,012	2,13	0,122
fizička latentna ag. (FL)	0,047	0,02	0,981	0,200	23,56	<0,001
(VM+FM)/(VL+FL)	-0,018	-0,10	0,688	0,126	14,00	<0,001
<b>OAS-M: ukupno</b>	-0,023	-0,01	0,993	0,221	26,50	<0,001
<b>Agresija</b>	-0,023	-0,01	0,993	0,221	26,50	<0,001
– verbalni napad	0,280	0,47	0,641	0,191	22,23	<0,001
– napad na predmete	0,739	0,91	0,363	0,137	15,30	<0,001
– napad na druge	-1,102	-1,04	0,299	0,153	17,23	<0,001
– napad na sebe	-0,244	-0,34	0,698	0,072	8,01	<0,001
<b>Iritabilnost</b>	0,049	0,16	0,870	0,454	23,16	<0,001
– subjektivna razdražljivost	0,056	0,32	0,749	0,090	9,90	<0,001
– otvorena razdražljivost	0,005	0,03	0,978	0,234	28,52	<0,001
<b>Suicidalnost</b>	0,223	0,68	0,496	0,005	1,49	0,228
<b>CBCL: ukupno</b>	-2,762	-0,92	0,358	0,328	44,83	<0,001
Delikvencija (DS)	-0,301	-0,45	0,654	0,417	65,36	<0,001
Agresija (AS)	-0,297	-0,25	0,805	0,393	59,15	<0,001
AS/DS	0,251	0,77	0,444	-0,008	0,30	0,743

### 5.3.4. Polimorfizam u ponavljajućoj regiji 13. introna gena za monoaminooksidazu tipa B i agitacija

OAS-M ljestvica procjenjuje različite oblike agresivnog ponašanja. Kako bi se dodatno ispitala povezanost agresivnog ponašanja kojeg procjenjuje ova ljestvica, ispitanici su prema broju bodova vezanih za domenu Agresivnost podijeljeni na one koji pokazuju umjerenu do ozbiljniju agitaciju ( $\geq 20$  bodova) u odnosu na ostale ispitanike (Slika 5.9).



**Slika 5.9.** Distribuciji alela s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB* između ispitanika podijeljenih prema broju bodova vezanih za domenu ljestvice OAS-M koja se odnosi na agresivnost na one koji pokazuju umjerenu do ozbiljniju agitaciju (agitirani ispitanici) u odnosu na ostale ispitanike (neagitirani ispitanici).

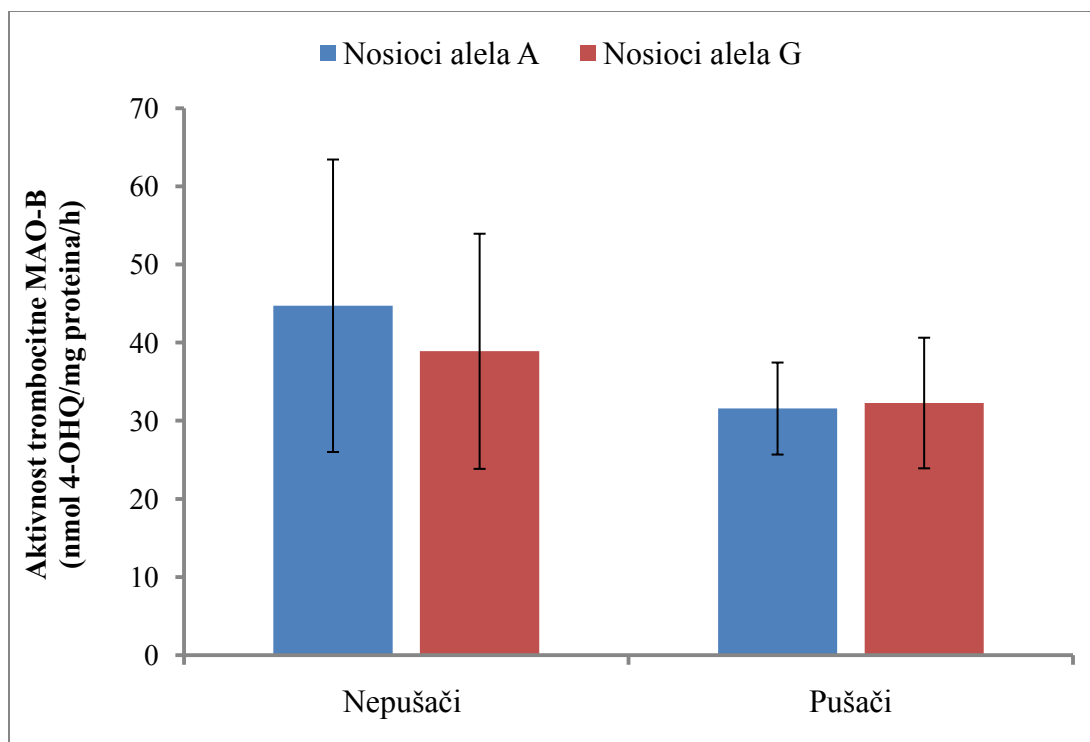
Rezultati logističke regresije pokazuju da ne postoji povezanost između agitiranog ponašanja i polimorfizma rs1799836 (A/G) gena *MAOB* (koeficijent=0,231; SE=0,34; P=0,496; OR=1,26; 95% CI=0,65-2,45), odnosno da je dobiveni model ( $\chi^2=43,95$ ; df=2; P<0,0001), korigiran ponovo za utjecaj dijagnoze, značajan isključivo zbog povezanosti dijagnoze i agitiranog ponašanja (koeficijent=2,237; SE=0,38; P<0,0001; OR=9,36; 95% CI=4,47-19,60).

Ovi rezultati dodatno su potvrđeni  $\chi^2$ -testom kojim je uspoređena distribucija alela s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB*, između agitiranih i neagitiranih ispitanika, bez obzira na dijagnozu poremećaja ophođenja (Slika 5.9). Ti su rezultati potvrdili da nema povezanosti između polimorfizma rs1799836 (A/G) gena *MAOB* i simptoma agitacije ( $\chi^2=0,68$ ;  $df=1$ ;  $P=0,410$ ).

### **5.3.5. Polimorfizam u ponavljajućoj regiji 13. introna gena za monoaminooksidazu tipa B i aktivnost trombocitne monoaminooksidaze tipa B**

Kako bi se istražio mogući utjecaj polimorfizma rs1799836 (A/G) gena *MAOB* na aktivnost trombocitne MAO-B, svi su ispitanici s poremećajem ophođenja podijeljeni prema tome jesu li nosioci alela A ili G obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB*. Utvrđeno je da postoji 96 nositelja alela A koji su imali vrijednosti MAO-B u trombocitima  $34,0 \pm 15,2$  4-OHQ/mg proteina/h; te 85 nositelja alela G s vrijednostima MAO-B u trombocitima  $33,4 \pm 16,1$  4-OHQ/mg proteina/h: ta razlika nije bila značajna ( $t=0,276$ ;  $df=179$ ;  $P=0,783$ ; Student t-test). Ti su podaci uputili na činjenicu da se aktivnost MAO-B u trombocitima ne razlikuje značajno između nosioca A i G alela s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB*.

Budući da na aktivnost MAO-B u trombocitima značajno utječe pušenje, te da je aktivnost MAO-B značajno snižena u nepušača u odnosu na pušače, svi su adolescenti uključeni u studiju bili podijeljeni dodatno i prema pušačkom statusu, na pušače i nepušače, ali i prema tome jesu li nosioci alela A ili G s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB* (Slika 5.10.). Utvrđeno je da postoji značajna razlika među skupinama ( $F=4,745$ ;  $df=3,177$ ;  $P=0,003$ ; jednostruka ANOVA). Međutim, multipla komparacija (Newman Keuls test) je pokazala da nema značajnih razlika u aktivnosti MAO-B u trombocitima između pušača nosioca alela A ili pušača nosioca alela G, kao niti između nepušača nosioca alela A ili nepušača nosioca alela G. Utvrđena je značajna razlika samo između nepušača nosioca alela A i pušača koji su nosioci alela A. Ti su podaci potvrdili da je aktivnost MAO-B u trombocitima ovisna o pušenju, ali da na tu aktivnost ne utječe značajno jesu li ispitanici nosioci alela A ili alela G s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB* (Slika 5.10.).



**Slika 5.10.** Aktivnost trombocitne MAO-B kod adolescenta s poremećajem ophođenja podijeljenih prema tome jesu li nosioci alela A ili su nosioci alela G s obzirom na polimorfizam rs1799836 (A/G) gena *MAOB* i podijeljenih na pušače i nepušače.

#### 5.4. Polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena za katehol-O-metiltransferazu (COMT)

Genotipizacija lančanom reakcijom polimeraze u stvarnom vremenu dala je podatke o učestalosti genotipova i alela s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) koji je smješten unutar 4. egzona gena koji kodira za enzim COMT. S obzirom na navedeni polimorfizam gena *COMT*, svaki ispitanik može biti nosilac isključivo alela A (Met/Met genotip) ili alela G (Val/Val genotip), odnosno može biti nosilac oba alela (AG ili Met/Val heterozigotni genotip). Dobivene frekvencije AA (Met/Met), AG (Met/Val) i GG (Val/Val) genotipova obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* ne odstupaju od Hardy-Weinbergove ravnoteže kod svih ispitanika ( $\chi^2=1,06$ ;  $df=1$ ;  $P=0,302$ ). Također nema odstupanja od Hardy-Weinbergove ravnoteže nakon podjele ispitanika prema dijagnozi na one koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza) ( $\chi^2=0,06$ ;  $df=1$ ;  $P=0,780$ ) te adolescenata s poremećajem ophođenja ( $\chi^2=1,10$ ;  $df=1$ ;  $P=0,315$ ).



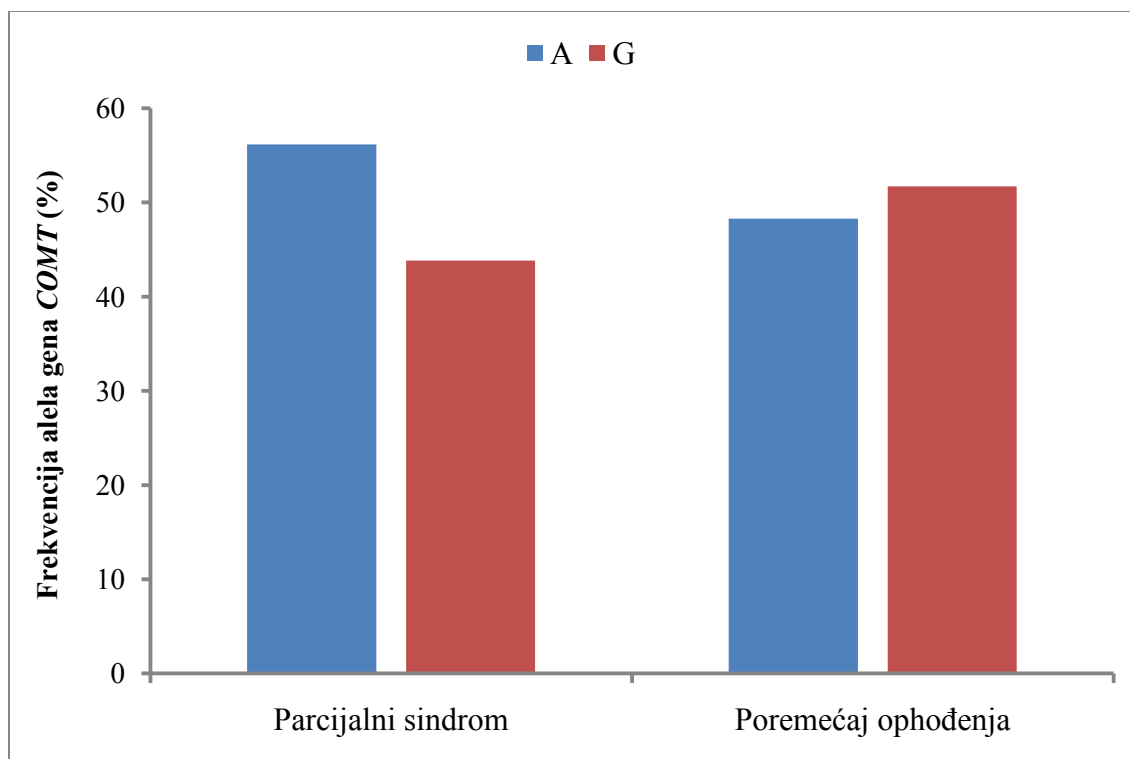
#### 5.4.1. Polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena za katehol-O-metiltransferazu i dijagnoza poremećaja ophođenja

Pomoću  $\chi^2$ -testa provjereno je postoji li razlika u distribuciji genotipova AA (Met/Met), AG (Met/Val) i GG (Val/Val) i alela A (Met) i G (Val) s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* između skupina adolescenata koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza) te adolescenata s poremećajem ophođenja.

**Tablica 5.9.** Distribuciji genotipova AA (Met/Met), AG (Met/Val) i GG (Val/Val) s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* između skupina adolescenata koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza) te adolescenata s poremećajem ophođenja.

rs4680 (Val <sup>108/158</sup> Met)	Parcijalni sindrom	Poremećaj ophođenja
<i>COMT</i>	N (%)	N (%)
<b>Genotip</b>		
AA	21 (32,3)	30 (25,6)
AG	31 (47,7)	53 (45,3)
GG	13 (20,0)	34 (29,1)
$\chi^2$ -test	$\chi^2=2,04$ ; df=2; P=0,360	

Između ispitivanih skupina (s parcijalnim sindromom ili s poremećajem ophođenja) nije bilo značajne razlike u distribuciji genotipova AA (Met/Met), AG (Met/Val) i GG (Val/Val) (P=0,360), Tablica 5.9; također nije utvrđena značajna ( $\chi^2=1,77$ ; df=1; P=0,184) razlika u raspodjeli alela A (Met) i G (Val), Slika 5.11., s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* između skupina adolescenata s parcijalnim sindromom ili s poremećajem ophođenja.



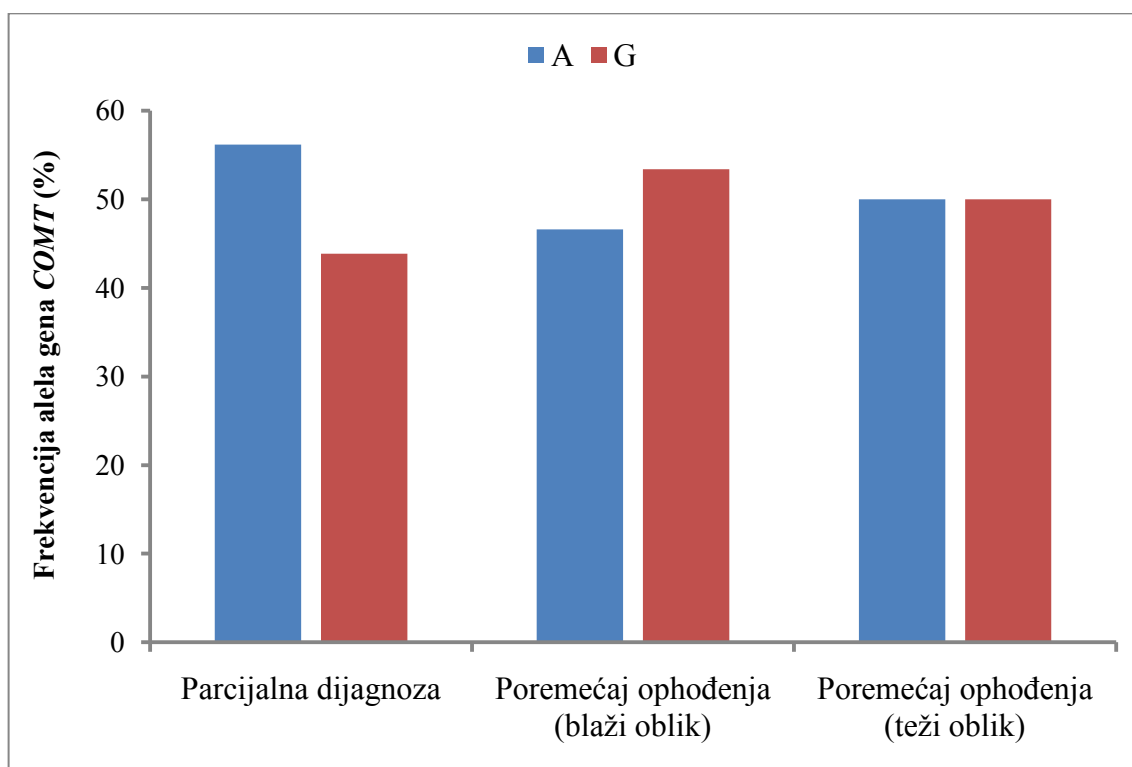
**Slika 5.11.** Distribuciji alela A (Met) ili G (Val) s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* između skupina adolescenata koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza) te adolescenata s poremećajem ophođenja.

**Tablica 5.10.** Distribuciji genotipova AA (Met/Met), AG (Met/Val) i GG (Val/Val) obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* između skupina adolescenata koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza) te adolescenata s poremećajem ophođenja.

rs4680 (Val <sup>108/158</sup> Met)	Parcijalni sindrom	Poremećaj ophođenja (blaži oblik)	Poremećaj ophođenja (teži oblik)
<i>COMT</i>	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Genotip</b>			
AA	21 (32,3)	14 (23,7)	16 (27,6)
AG	31 (47,7)	27 (45,8)	26 (44,8)
GG	13 (20,0)	18 (30,5)	16 (27,6)
$\chi^2$ -test		$\chi^2=2,30$ ; df=4; P=0,681	

Nisu utvrđene značajne ( $P=0,681$ ) razlike u distribuciji genotipova AA (Met/Met), AG (Met/Val) i GG (Val/Val) i s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena COMT (Tablica 5.10).

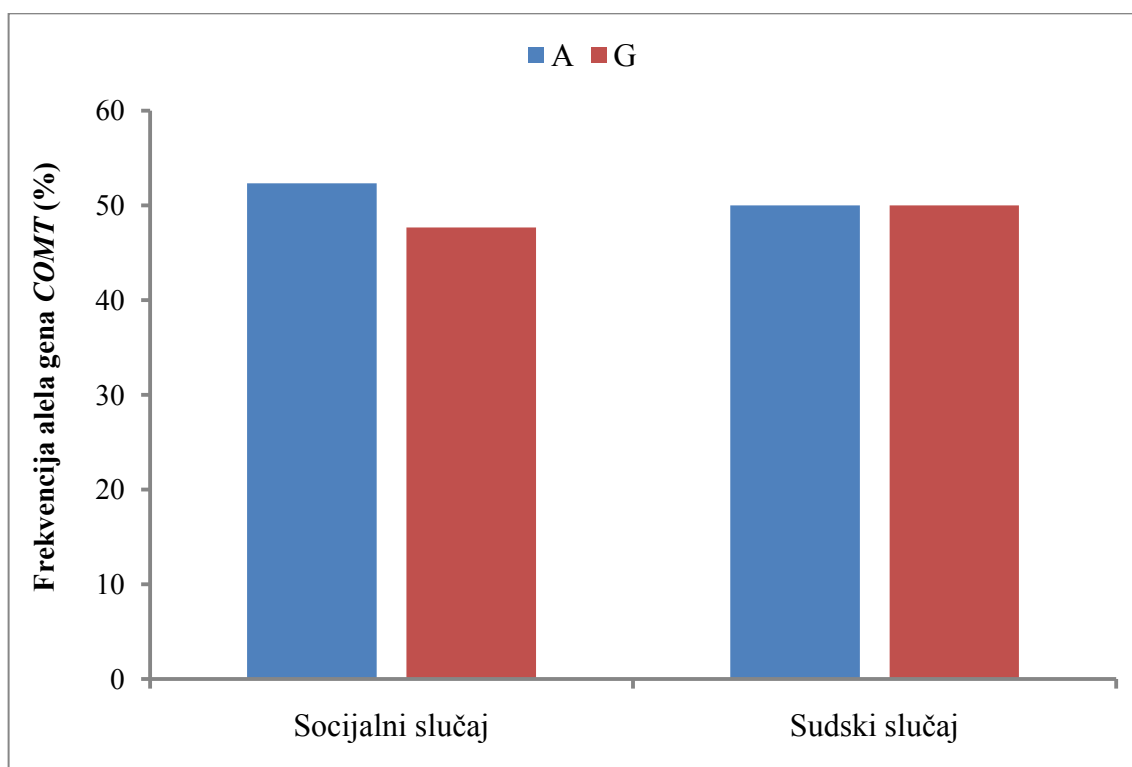
Nedostatak značajnih promjena u raspodjeli alela A (Met) i G (Val) je dobiven i nakon podjele ispitanika prema dijagnozi na adolescente kod kojih nisu ispunjeni svi kriteriji za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza) te na adolescente s težim oblikom poremećaja ophođenja i na skupinu adolescenata s blažim i srednje izraženim oblikom poremećaja ophođenja (Slika 5.12). Između adolescenata s parcijalnom dijagnozom poremećaja ophođenja, s blažim oblikom poremećaja ophođenja i s težim oblikom poremećaja ophođenja nije bilo značajne razlike u distribuciji alela ( $\chi^2=2,34$ ;  $df=2$ ;  $P=0,311$ ) (Slika 5.12) s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT*.



**Slika 5.12.** Distribuciji alela A (Met) i G (Val) s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* između skupina adolescenata koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalna dijagnoza) te adolescenata s težim ili blaže izraženim oblikom poremećaja ophođenja.

#### 5.4.2. Polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena za katehol-O-metiltransferazu i psihosocijalne značajke ispitanika

Za provjeru postoji li razlika u distribuciji genotipova AA (Met/Met), AG (Met/Val) i GG (Val/Val) i alela A (Met) i G (Val) s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* između ispitanika smještenih u domove za mladež radi izvršavanja sudskih mjera (sudski slučajevi) ili zbog psihosocijalnih razloga (socijalni slučajevi), korišten je  $\chi^2$ -test. Ta je statistička analiza pokazala da ne postoji značajna razlika u distribuciji genotipova (Tablica 5.11; P=0,715) i alela ( $\chi^2=0,11$ ; df=1; P=0,735) (Slika 5.13) s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* između ispitanika nakon podjele s obzirom na postojanje, odnosno nepostojanje, sudski izrečene mjere.



**Slika 5.13.** Distribuciji alela A (Met) i G (Val) s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* između ispitanika smještenih u domove za mladež radi izvršavanja sudskih mjera (sudski slučajevi) ili zbog psihosocijalnih razloga (socijalni slučajevi).

**Tablica 5.11.** Distribuciji genotipova AA (Met/Met), AG (Met/Val) i GG (Val/Val) s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* između ispitanika smještenih u domove za mladež radi izvršavanja sudskih mjera (sudski slučajevi) ili zbog psihosocijalnih razloga (socijalni slučajevi).

rs4680 (Val <sup>108/158</sup> Met)	Socijalni slučaj	Sudski slučaj
<i>COMT</i>	N (%)	N (%)
<b>Genotip</b>		
AA	24 (27,9)	27 (28,1)
AG	42 (48,8)	42 (43,8)
GG	20 (23,3)	27 (28,1)
$\chi^2$ -test	$\chi^2=0,67$ ; $df=2$ ; $P=0,715$	

Ispitanici su dodatno podijeljeni i s obzirom na postojanje, odnosno nepostojanje težeg delikta s obilježjima kaznenog djela (pokušaj ubojstva ili nanošenje teške materijalne štete). Rezultati  $\chi^2$ -test pokazali su da ne postoji značajna razlika u distribuciji genotipova AA (Met/Met), AG (Met/Val) i GG (Val/Val) ( $\chi^2=2,79$ ;  $df=2$ ;  $P=0,248$ ) i alela A (Met) i G (Val) ( $\chi^2=0,01$ ;  $df=1$ ;  $P=0,918$ ) s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* između ispitanika nakon podjele s obzirom na prisustvo težeg delikta u obliku pokušaja ubojstva.

U slučaju podjele ispitanika s obzirom na to jesu li ili nisu počinili težu materijalnu štetu, analiza  $\chi^2$ -testom potvrdila je da nema značajne razlike u distribuciji AA (Met/Met), AG (Met/Val) i GG (Val/Val) genotipova ( $\chi^2=2,34$ ;  $df=2$ ;  $P=0,311$ ) i alela A (Met) i G (Val) ( $\chi^2=0,81$ ;  $df=1$ ;  $P=0,369$ ) s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT*.

#### 5.4.3. Polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena za katehol-O-metiltransferazu i disocijalno ponašanje

Kako bi se istražila utjecaj polimorfizma rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* na različite fenotipove agresivnog ponašanja i ostale značajke disocijalnog ponašanja kod ispitanika, korištena je metoda višestruke linearne regresije koja kao zavisnu varijablu koristi broj bodova na različitim ljestvicama koje su korištene za procjenu određenih disocijalnih značajki te genotip s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* kao nezavisnu varijablu (Tablice 5.12. i 5.13.). Svi modeli višestruke linearne regresije dodatno su korigirani za potencijalni

utjecaj dijagnoze. Za procjenu disocijalnih značajki, odnosno fenotipova agresivnog ponašanja i drugih psihosocijalnih atributa, korištene su sljedeće ljestvice: KADS-6, PCL-YV (faktori F1-F4, omjer (F1+F2)/(F3+F4)), AG-87 (verbalna manifestna agresivnost (VM), fizička manifestna agresivnost (FM), indirektna ili pomjerena agresivnost (IN), verbalna latentna agresivnost (VL), fizička latentna agresivnost (FL), omjer (VM+FM)/(VL+FL)); OAS-M (domena Agresija (verbalni napad, napad na predmete, napad na druge i napad na sebe), domena Iritabilnost (subjektivna razdražljivost, otvorena razdražljivost), domena Suicidalnost); CBCL (delikvencija, agresija, omjer agresija/delikvencija).

U Tablici 5.12. prikazani su rezultati višestruke linearne regresije na način da je prikazan rezultat za ukupni model koji je korigiran za utjecaj dijagnoze. Broj bodova na ljestvici KADS-6 nije bio značajno povezan s rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* kada je ukupni model korigiran za utjecaj dijagnoze (Tablica 5.12.).

**Tablica 5.12.** Utjecaj polimorfizma rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* na različite fenotipove agresivnog ponašanja i ostalih značajki disocijalnog ponašanja. Svi modeli višestruke linearne regresije su korigirani za utjecaj dijagnoze.

	rs4680 (Val <sup>108/158</sup> Met) <i>COMT</i>			Model višestruke linearne regresije		
	Koeficijent	t	P	Korigirani R <sup>2</sup>	F	P
<b>KADS-6</b>	-0,035	-0,10	0,918	0,003	1,26	0,286

U Tablici 5.13. prikazani su rezultati višestruke linearne regresije na način da je prikazan rezultat za ukupni model koji je korigiran za utjecaj dijagnoze. Nije pronađena značajna povezanost između polimorfizma rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* i različitih fenotipova agresivnog ponašanja i ostalih značajki disocijalnog ponašanja, određenih pomoću PCL-YV (faktori F1-F4, omjer (F1+F2)/(F3+F4)), AG-87 (verbalna manifestna agresivnost (VM), fizička manifestna agresivnost (FM), indirektna ili pomjerena agresivnost (IN), verbalna latentna agresivnost (VL), fizička latentna agresivnost (FL), omjer (VM+FM)/(VL+FL)); OAS-M (domena Agresija (verbalni napad, napad na druge i napad na sebe), domena Iritabilnost (subjektivna razdražljivost, otvorena razdražljivost), domena Suicidalnost); CBCL (delikvencija, agresija, omjer agresija/delikvencija).

**Tablica 5.13.** Utjecaj polimorfizma rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* na različite fenotipove agresivnog ponašanja i ostalih značajki disocijalnog ponašanja. Svi modeli višestruke linearne regresije su korigirani za utjecaj dijagnoze.

	rs4680 (Val <sup>108/158</sup> Met) <i>COMT</i>			Model višestruke linearne regresije		
	Koeficijent	t	P	Korigirani R <sup>2</sup>	F	P
<b>PCL-YV: ukupno</b>	-1,220	-1,61	0,110	0,441	72,29	<0,001
Faktor 1	-0,306	-1,31	0,191	0,339	47,37	<0,001
Faktor 2	-0,329	-1,32	0,190	0,253	31,68	<0,001
Faktor 3	-0,448	-1,79	0,075	0,315	42,63	<0,001
Faktor 4	-0,126	-0,68	0,498	0,473	82,07	<0,001
(F1+F2)/(F3+F4)	0,037	0,46	0,643	-0,007	0,38	0,687
<b>AG-87: ukupno</b>	-5,706	-1,25	0,215	0,347	49,11	<0,001
verbalna manifestna ag. (VM)	-0,969	-0,81	0,419	0,254	31,78	<0,001
fizička manifestna ag. (FM)	-1,411	-1,15	0,251	0,416	65,51	<0,001
indirektna ag. (IN)	-1,800	-1,58	0,117	0,281	36,44	<0,001
verbalna latentna ag. (VL)	0,066	0,06	0,955	0,013	2,16	0,118
fizička latentna ag. (FL)	-0,993	-0,75	0,452	0,203	24,02	<0,001
(VM+FM)/(VL+FL)	-0,014	-0,47	0,642	0,125	13,95	<0,001
<b>OAS-M: ukupno</b>	-2,467	-1,35	0,179	0,223	26,97	<0,001
<b>Agresija</b>	-2,115	-1,34	0,183	0,225	27,20	<0,001
– verbalni napad	-0,465	-1,14	0,257	0,190	22,24	<0,001
– napad na predmete	-1,256	-2,30	<b>0,023</b>	0,155	17,53	<0,001
– napad na druge	-0,580	-0,81	0,422	0,148	16,77	<0,001
– napad na sebe	0,148	0,34	0,731	0,072	8,00	<0,001
<b>Iritabilnost</b>	-0,262	-1,29	0,200	0,204	24,13	<0,001
– subjektivna razdražljivost	-0,068	-0,58	0,564	0,091	10,07	<0,001
– otvorena razdražljivost	-0,194	-1,70	0,090	0,244	30,22	<0,001
<b>Suicidalnost</b>	-0,009	-0,04	0,969	0,002	1,21	0,301
<b>CBCL: ukupno</b>	-3,780	-1,87	0,063	0,337	46,98	<0,001
Delikvencija (DS)	-0,778	-1,72	0,088	0,423	67,43	<0,001
Agresija (AS)	-1,388	-1,72	0,088	0,403	62,16	<0,001
AS/DS	-0,011	-0,05	0,962	-0,011	0,00	0,997

Višestruka linearna regresija je pokazala da su pojedini modeli značajni, ali ne zbog utjecaja broja bodova ostvarenih na određenim ljestvicama, već zbog utjecaja dijagnoze (Tablica 5.13.).

U slučaju broja bodova na dijelu ljestvice OAS-M koja se odnosi na napad na predmete (domena Agresija) rezultat upućuje na to da je zadani model značajan ( $P=0,023$ ) i odgovoran za 15,5% varijacije u broju bodova na ovoj domeni (Tablica 5.13.). U slučaju ljestvice CBCL (ukupni broj bodova, broj bodova koji se odnose na delikvenciju i agresiju) vidljiv je blago izražen trend ( $P=0,063$ ) koji upućuje na potencijalnu povezanost s polimorfizmom rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT*.

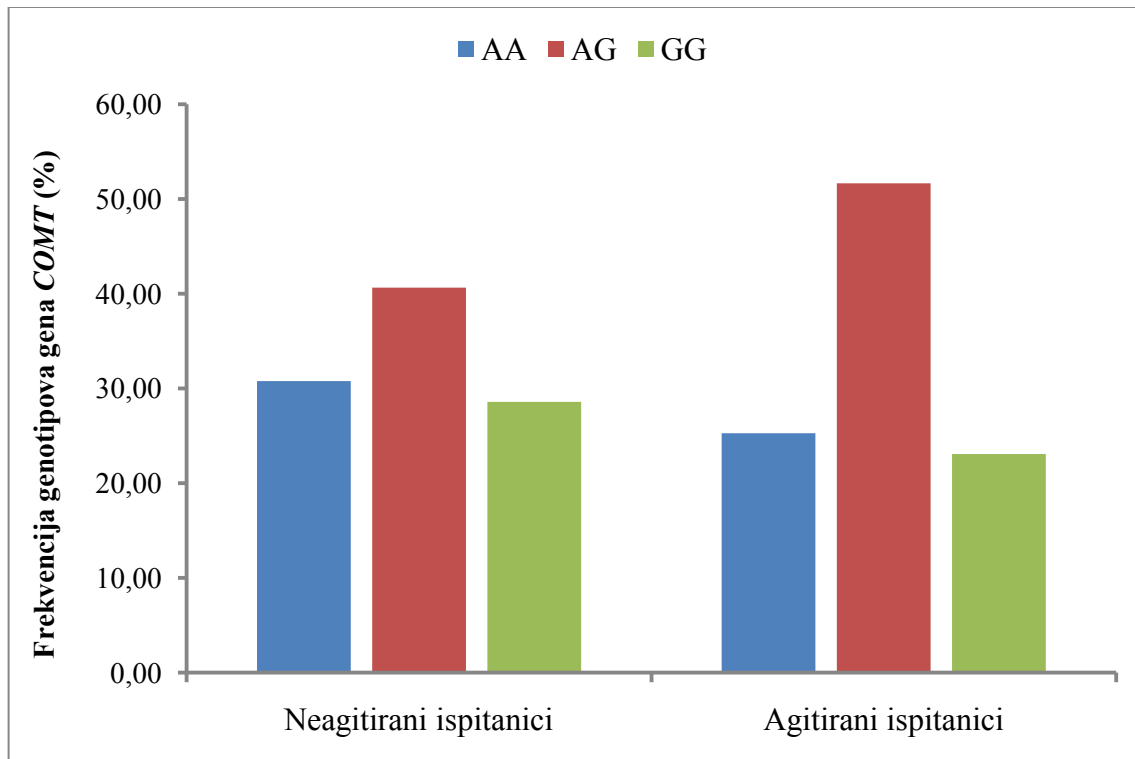
#### 5.4.4. Polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena za katehol-O-metiltransferazu i agitacija

OAS-M ljestvica procjenjuje različite oblike agresivnog ponašanja. Kako bi se dodatno ispitala povezanost agresivnog ponašanja kojeg procjenjuje ova ljestvica, ispitanici su prema broju bodova vezanih za domenu Agresivnost podijeljeni na one koji pokazuju umjerenu do ozbiljniju agitaciju ( $\geq 20$  bodova) u odnosu na ostale ispitanike.

Rezultati logističke regresije pokazuju da ne postoji povezanost između agitiranog ponašanja i polimorfizma rs4680 (Val108/158Met) gena *COMT* (koeficijent=-0,171; SE=0,23;  $P=0,460$ ; OR=0,84; 95% CI=0,54-1,33), odnosno da je dobiveni model ( $\chi^2=43,15$ ; df=2;  $P<0,0001$ ), korigiran ponovo za utjecaj dijagnoze, značajan isključivo zbog povezanosti dijagnoze i agitiranog ponašanja (koeficijent=2,252; SE=0,38;  $P<0,0001$ ; OR=9,50; 95% CI=4,51-20,03).

Ovi rezultati dodatno su potvrđeni  $\chi^2$ -testom kojim je uspoređena distribucija genotipova AA (Met/Met), AG (Met/Val) i GG (Val/Val) s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val108/158Met) gena *COMT*, između agitiranih i neagitiranih ispitanika, bez obzira na dijagnozu poremećaja ophođenja (Slika 5.14). Ti su rezultati potvrdili da nema povezanosti između polimorfizma rs4680 (Val108/158Met) gena *COMT* i simptoma agitacije ( $\chi^2=2,21$ ; df=2;  $P=0,331$ ).





**Slika 5.14.** Distribuciji genotipova AA (Met/Met), AG (Met/Val) i GG (Val/Val) s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* između ispitanika podijeljenih prema broju bodova vezanih za domenu ljestvice OAS-M koja se odnosi na agresivnost na one koji pokazuju umjerenu do ozbiljniju agitaciju (agitirani ispitanici) u odnosu na ostale ispitanike (neagitirani ispitanici).

Budući da je polimorfizam rs4680 (Val108/158Met) gena *COMT* bio značajno ( $P=0,023$ ) povezan samo s brojem bodova dijela ljestvice OAS-M koja se odnosi na napade na predmete (domena Agresija), te da je taj model bio odgovoran za 15,5% varijacije u broju bodova na ovoj domeni (Tablica 5.13.), naknadno je izračunata srednja vrijednost bodova prema ispitanicima podijeljenim prema dijagnozi poremećaja ophođenja na one s parcijalnom i one sa dijagnozom poremećaja ophođenja, ali i dodatno podijeljenih u nosioce genotipova AA (Met/Met), AG (Met/Val) i GG (Val/Val) s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val108/158Met) gena *COMT*. Jednostruka ANOVA ( $F=7,045$ ;  $df=5,176$ ;  $P<0,001$ ) je pokazala da svi ispitanici s poremećajem ophođenja, nosioci genotipova AA (Met/Met), AG (Met/Val) i GG (Val/Val) imaju veći broj bodova, bez obzira na *COMT* genotip, u odnosu na ispitanike s parcijalnim sindromom. Post-hoc analiza, za koju je korišten Student-Newman-Keuls test, pokazala da su nosioci AA (Met/Met) s parcijalnim sindromom imali značajno ( $P<0,05$ ) niži broj bodova od nosioca AA (Met/Met) s poremećajem ophođenja, te da su nosioci AG (Met/Val) s parcijalnim sindromom imali značajno

( $P < 0,05$ ) niži broj bodova od nosioca AG (Met/Val) s poremećajem ophođenja. Ti su rezultati uputili na zaključak da su ispitanici s poremećajem ophođenja, nosioci jednog ili dva A (Met) alela češće imali veći broj bodova na dijelu ljestvice OAS-M koja se odnosi na napade na predmete (domena Agresija) u odnosu na nosioce istih genotipova s dijagnozom parcijalnog sindroma.

## 6. RASPRAVA

U ovom radu pronađena je promijenjena aktivnost MAO-B u trombocitima u ispitanika s poremećajem ophođenja koji su bili podijeljeni na one sa sudski izrečenom mjerom u odnosu na ispitanike bez takve mjere (tzv. socijalne slučajeve), te u adolescenata sa ili bez izražene agitacije. U domeni agresije OAS-M ljestvice utvrđena je povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B s brojem bodova verbalne agresije, te u domeni iritabilnosti OAS-M s brojem bodova subjektivne razdražljivosti. Polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* bio je značajno povezan samo sa značajkom iz domene agresije i to brojem bodova na dijelu OAS-M ljestvice napada na predmete. Ostali praćeni biološki korelati (aktivnost MAO-B u trombocitima, polimorfizmi *A/G* na 13. intronu gena *MAOB*, te Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT*) nisu bili značajno povezani s fenotipskim značajkama agresivnosti kod adolescenata s raznim oblicima poremećaja ophođenja, upućenih u odgojne ustanove. Budući da je sklonost agresivnom/nasilničkom ponašanju u adolescenciji rizičan čimbenik za kriminalno ponašanje u odrasloj životnoj dobi, cilj ove studije bio je istražiti izabrane biološke pokazatelje koji bi uputili na biološku podlogu agresivnog ponašanja u adolescenata s poremećajem ophođenja.

Sadašnja je studija istražila utjecaj vrlo ograničenog broja bioloških parametara (aktivnosti MAO-B u trombocitima, te polimorfizama *A/G* na 13. intronu gena *MAOB* i Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT*) koji doprinose nasilnom ponašanju unutar jedne psihijatrijske dijagnoze (poremećaja ophođenja), ali također i parametre ličnosti koji doprinose nasilnom ponašanju. Temelj za razumijevanje tih poremećaja je puno širi od same psihijatrijske dijagnoze, te seže duboko u sferu ličnosti. Središnja je važnost nedostatka empatije i davanje sebi prava nauštrb drugih u psihopatskom dijelu teškoća, te impulzivna i nepromišljena postupanja u antisocijalnom dijelu problema. Poremećaj ophođenja se preklapa s antisocijalnim poremećajem ličnosti (poremećaj ophođenja je unutar kriterija za antisocijalni poremećaj ličnosti) te, također, s graničnim poremećajem ličnosti, pri čemu dijele komponentu impulzivnih crta ličnosti i afektivne nestabilnosti. Psihopatska dimenzija shvaćena kroz afektivno-interpersonalnu devijaciju od normalnog preklapa se s narcističnim poremećajem ličnosti putem kriterijskih značajki poput egocentričnosti, manipulativnosti i sklonosti iskorištavanju drugih (36).

## **6.1. BROJ BODOVA NA SKALAMA AG-87, OAS-M, PCL-YV, CBCL, KADS-6 KOD ISPITANIKA PODIJELJENIH NA SKUPINE S PARCIJALNOM DIJAGNOZOM, NA ISPITANIKE S BLAŽIM I SREDNJE IZRAŽENIM OBLIKOM POREMEĆAJA OPHOĐENJA TE NA ONE S TEŽIM OBLIKOM POREMEĆAJA OPHOĐENJA**

Muški ispitanici uključeni u ovu studiju su, prema kriterijima za poremećaj ophođenja prema DSM-IV klasifikacijskom sustavu, bili podijeljeni na one s poremećajem ophođenja (64%) i one s parcijalnim sindromom koji ne ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja (36%). Osim te podjele, ispitanici su dodatno podijeljeni i na one s parcijalnom dijagnozom, na ispitanike s blažim i srednje izraženim oblikom poremećaja ophođenja te one s težim oblikom poremećaja ophođenja. Pomoću nekoliko ocjenskih ljestvica, ispitanici su, korištenjem ocjenske ljestvice AG-87, ljestvice otvorene agresivnosti OAS-M, strukturiranog upitnika za ocjenu psihopatije PCL-YV (za razlikovanje instrumentalne od reaktivne agresivnosti, odnosno psihopatskog od antisocijalnog), strukturiranog upitnika provjere ponašanja u djetinjstvu (CBCL), te ocjenske ljestvicu depresivnosti od šest čestica (KADS-6), bili podijeljeni na skupine s različitim fenotipskim značajkama agresivnog ponašanja.

Naši su rezultati pokazali da ispitanici s poremećajem ophođenja, kao i oni s težim oblikom poremećaja ophođenja, imaju značajno veći broj bodova na skalama depresivnosti (KADS-6), strukturiranom upitniku za ocjenu psihopatije PCL-YV, na upitniku agresivnog ponašanja AG-87, ljestvici otvorene agresivnosti OAS-M (i to ukupnih bodova, te OAS domena agresivnosti i iritabilnosti) i CBCL, u odnosu na ispitanike s parcijalnom dijagnozom ili u odnosu na ispitanike s blažim oblikom poremećaja ophođenja. Dob ispitanika i broj bodova na skali OAS-M, domena suicidalnost, nije se razlikovala između istraživanih skupina ispitanika. Budući da se suicidalnost prikazuje kao značajka koja ne slijedi ostale attribute agresivnog ponašanja, i nije vezana za težinu dijagnoze poremećaja ophođenja, odnosno intezitet poremećaja ophođenja, taj je nalaz o sličnom broju bodova u domeni suicidalnosti između ispitanika s parcijalnim, blagim ili težim oblikom poremećaja ophođenja očekivan. Nasuprot tome, kod odraslih institucijaliziranih ispitanika, suicidalnost se povezuje s osobito nasilnim ponašanjem i psihopatskim crtama ličnosti (108). Kako se tri skupine ispitanika nisu razlikovale

značajno niti s obzirom na dob, utvrđeno je da se poremećaj ophođenja može dijagnosticirati i u skupini mlađih adolescenata, te da teži oblici poremećaja ophođenja nisu češći kod starijih adolescenata u odnosu na one mlađih godina. Naši rezultati upućuju da parcijalni sindrom nije češći kod mlađih adolescenata u odnosu na one starije ispitanike. Ovaj nalaz odgovara podatku da oko tri četvrtine predškolske djece koja su upućena u klinike ili psihijatrijske odjele za djecu i mladež pokazuju agresivno ponašanje umjerenog do visokog stupnja (15).

Poremećaj ophođenja karakterizira u većini kriterijskih čestica destruktivno ponašanje (delikventno), dok je ponašanje koje je više usmjereno prema stjecanju materijalnih vrijednosti obilježje kriminaliteta. Delikventno ponašanje adolescenata opisuje se u literaturi s 18 obilježja (13 onih koji opisuju delikventno ponašanje prema 6 obilježja koja su odlika kriminaliteta i usmjerena su prema stjecanju materijalne dobiti), koja se preklapaju s kriterijima poremećaja ophođenja i to su: neopravdani izostanci iz škole (markiranje), „švercanje“ u javnom prijevozu, šaranja javnih površina, otuđivanje stvari i predmeta iz kuće, otimačine, krađe u trgovinama, provale u vozila, remećenje javnog reda (galama, verbalne prijetnje), rizična vožnja, krađe iz škole, provale u kuće, vandalizam, podmetanje vatre, nošenje oružja, maltretiranje životinja, prodaja droge, fizički napad na druge osobe, napad zbog rasnih/nacionalnih razloga (351). Pronađeno je da parcijalnih sindroma poremećaja ophođenja (tj. blažeg delikventnog ponašanja) ima više među ispitanicima odgojnih domova/domova za odgoj djece i mladeži koji su fenotipski dominantno kriminalnog ponašanja s blažim (nenasilnim) kaznenim djelima imovinskog tipa, nego kod onih ispitanika koji su pretežito agresivno-destruktivnog ponašanja (odnosno intezivnijih delikventnih značajki). Parcijalni sindromi se očekuju među ispitanicima kod kojih već poduzete mjere psihosocijalnog tretmana izazivaju pozitivnu korekciju ponašanja. U našem se istraživanju pokazalo da parcijalnih sindroma ima više kod ispitanika koji su više latentno nego manifestno agresivni, budući da je poremećaj ophođenja definiran pretežito simptomima otvorene agresivnosti uz znatno manje simptoma koji opisuju nenasilno kriminalno ponašanje vezano za stjecanje materijalne koristi. U našoj studiji omjer bodova manifestne prema latentnoj agresivnosti (VM+FM/VL+FL) je bio jednak ili veći od ~~jednak~~ 26% ispitanika s parcijalnim sindromom u odnosu na 63% ispitanika s poremećajem ophođenja. Manifestna agresivnost povezuje se s impulzivnošću i općenito dezinhibiranim ponašanjem i takve su osobe češće procesuirane zakonski i češće su institucionalizirane (96). Utvrđeno je da je životna prevalencija samoprocjenske impulzivnosti u općoj američkoj populaciji 17%; međutim, u

studiju nisu bili uključeni ispitanici iz penalnog sustava (96). Iskazivanje ljutnje više otvoreno odgovara manifestno iskazivanoj agresivnosti, dok ljutnja više usmjerena prema unutra odgovara latentnoj inklinaciji agresivnosti, te su obje forme agresivnosti istraživane u suicidalnih ispitanika u svezi s Val<sup>108/158</sup>Met *COMT* polimorfizmom i aktivnošću trombocitne MAO-B (5,305,309,320,352). Glede neželjenih događaja, impulzivne osobe, češće nego neimpulzivne, započinju fizičke obračune, čine krađe u dućanima, obiteljsko nasilje i samoozljeđivanje (96). Ti su nalazi djelimično podudarni rezultatu ovog istraživanja o tome da je prevladavanje bodova manifestne u odnosu na latentnu agresivnost vezano uz intezivnije simptome poremećaja ophođenja.

Parcijalni sindrom i poremećaj ophođenja značajno su se razlikovali s obzirom na bodove depresivnosti u KADS-6, i depresivnost se stoga povezuje s agresivno-destruktivnim ponašanjem. U našem je istraživanju skupina ispitanika s poremećajem ophođenja imala značajno veći broj bodova i u svim drugim skalama, što upućuje da i ocjenski instrument PCL-YV, dizajniran za mjerenje psihopatskog ponašanja, i psihometrijski instrument CBCL, dizajniran za mjerenje teškoća u djetinjstvu, otkrivaju agresivno-destruktivno ponašanje u ukupnom zbroju bodova. I istraživanje gradacije težine poremećaja ophođenja, kod ispitanika podijeljenih na one s blažim ili one s težim oblikom poremećaja ophođenja, utvrdilo je značajno veći zbroj bodova svih korištenih ljestvica (PCL-YV, CBCL, KADS-6 i OAS-M, te bodovi domena OAS-M iritabilnost i OAS-M agresivnost) u skupini adolescenata s težim oblikom u odnosu na skupinu s blažim do srednjim oblikom poremećaja ophođenja. Sličan je rezultat pronađen u skupini adolescenata s blažim do srednjim oblikom u odnosu na skupinu s parcijalnim sindromom. Ti rezultati upućuju da su ukupni zbrojevi bodova svih korištenih skala u korelaciji s intezitetom dijagnoze poremećaja ophođenja s dominantnom značajkom destruktivnog, što se i opisuje u kriterijima poremećaja ophođenja iz DSM-IV (26) i to se slaže s rezultatima studija da postoji povezanost značajki impulzivnosti, verbalne agresivnosti, iritabilnosti i kriminalnog recidivizma, odnosno između čimbenika agresivnosti i psihopatskog, kako kod ispitanika iz forenzičke populacije odraslih (5,352), tako i kod agresivne djece (353).

Za svakodnevnu praksu u radu s agresivnom mladeži posebice je zanimljiva podjela na ispitanike sa sudskom mjerom (tzv. sudski slučajevi, kojih je bilo 47%) i na one bez sudske mjere (upućeni preko Centara za socijalnu skrb, tzv. socijalni slučajevi, i njih je bilo 53%). Ispitanici su nadalje podijeljeni na one koji su počinili kazneno djelo s obilježjima pokušaja

ubojstva: takvih je ispitanika bilo 13%, dok 87% ispitanika nisu počinili kazneno djelo s obilježjima pokušaja ubojstva. Ispitanici su također bili podijeljeni i prema počinjenju veće materijalne štete: na 35% ispitanika koji su počinili veću materijalnu štetu i na 65% ispitanika koji nisu počinili veću materijalnu štetu. U ovom istraživanju pronađena je značajna razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B s obzirom na podjelu ispitanika na skupinu socijalnih i sudskih slučajeva, međutim nije pronađena povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B (kao niti povezanost polimorfizama gena za *COMT* i *MAO-B*), sa značajkama pokušaja ubojstva i činjenja veće štete, što se slaže s rezultatima istraživanjima u kojima nije potvrđena povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B s različitim tipovima nasilnog ponašanja, niti s kriminalnim recidivizmom (237,354). S druge strane, neki su istraživači pronašli povezanost Val<sup>108/158</sup>Met polimorfizma gena za *COMT* s homicidnim ponašanjem, s većim rizikom za nasilno ponašanje i s većom hostilnošću u uzorku shizofrenih bolesnika (311,304,339). Razlike u dijagnozama mogu biti uzrokom tih razlika između studija.

U našem istraživanju ispitanici s poremećajem ophođenja su bili najčešće pušači, njih 82% u odnosu na 18% nepušača. Institucionalizirane osobe zbog nasilnih delikta u pravilu češće puše nego osobe iz opće populacije: uobičajeno je taj udio iznad 80%, što odgovara udjelu pušača u našem istraživanju kod korisnika odgojnih ustanova (5,237,352,354). Za razliku od našeg istraživanja, u kojem je pronađeno da pušenje utječe na aktivnost trombocitne MAO-B, a što se slaže s podacima iz literature (201,219,242), jedna studija (237) nije utvrdila razlike u aktivnosti trombocitne MAO-B između pušača i nepušača niti u skupini zatvorenika utamničanih radi za nasilnih delikata, niti u nenasilnoj kontrolnoj skupini. Autori su pokušali te razlike u aktivnosti trombocitne MAO-B između nasilnih zatvorenika i nenasilne kontrolne skupine objasniti razlikama u značajkama ličnosti između zatvorenika i kontrolne skupine, iako aktivnost trombocitne MAO-B nije bila u korelaciji s promatranim značajkama vezanim za agresivno ponašanje niti unutar skupine zatvorenika, kao niti unutar kontrolne skupine (237).

## **6.2. RAZLIKE U AKTIVNOSTI TROMBOCITNE MAO-B IZMEĐU ISPITANIKA S OBZIROM NA DIJAGNOZU POREMEĆAJA OPHOĐENJA**

U ovom istraživanju nije pronađena značajna razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B kod adolescenata koji ispunjavaju sve kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja i onih

adolescenata koji ne ispunjavaju sve kriterije potrebne za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalni sindrom), premda postoji trend koji nije postignuo razinu statističke značajnosti ( $P=0.089$ ). Također, aktivnost trombocitne MAO-B nije se razlikovala između tri skupine ispitanika podijeljenih na one s parcijalnim sindromom, adolescente s blaže do srednje izraženim poremećajem ophođenja, te one s težim oblikom poremećaja ophođenja. Pronađeno je da intezitet simptoma delikventnog ponašanja opisanog dijagnozom poremećaja ophođenja (u kriterijima za poremećaj ophođenja su 12 onih kriterija koji opisuju delikventno ponašanje prema samo 3 kriterija koji su odlika kriminaliteta vezanog za imovinske delikte) nije u korelaciji s aktivnosti trombocitne MAO-B. Ovaj se nalaz slaže s rezultatima studije (355) u kojoj je istražen odnos između aktivnosti trombocitne MAO-B kod manjeg broja ( $N=32$ ) predpubertalna dječaka iz skupine nasilnih poremećaja (engl. „disruptive behavior disorders“) u odnosu na 47 dječaka kod kojih nije dijagnosticiran poremećaj ponašanja. Autori su izvijestili da aktivnost trombocitne MAO-B nije bila povezana s dijagnozom poremećaja ponašanja, međutim, podskupina dječaka koji su imali višu aktivnost trombocitne MAO-B su bili impulzivniji na psihometrijskim zadacima od onih s nižom MAO-B aktivnosti (355). Sukladno tom nalazu, da aktivnost trombocitne MAO-B nije bila povezana s dijagnozom poremećaja ponašanja, nisu pronađene niti razlike u aktivnosti MAO-B u trombocitima između adolescenata s poremećajem ophođenja koji su bili ili nisu bili socijalizirani (356). Također, nije pronađena razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B između agresivnih i neagresivnih ispitanika ovisnih o alkoholu (219,357). Iako naša studija nije uključila kontrolne zdrave muške ispitanike, nego samo ispitanike s parcijalnim ili blagim oblikom poremećaja ophođenja prema onima s težim oblikom poremećaja ophođenja, naši rezultati se slažu s većinom studija o nedostatku značajnih promjena u aktivnosti trombocitne MAO-B između istraživanih skupina povezanih s devijantnim ponašanjem (355,356,358). Naši su rezultati također sukladni onim rezultatima iz literature koji pokazuju sličnu aktivnost MAO-B u trombocitima kod nasilnih kriminalnih djela u forenzičkih psihijatrijskih bolesnika koji su bili recidivisti u odnosu na nericidiviste (354), ili kod nasilnih prema nenasilnim ispitanicima s opetovanim kriminalnim ponašanjem (5,352), ili kod muškaraca s delikventnim ponašanjem u adolescentnoj dobi, ali koji nisu osuđivani zbog kriminalnog ponašanja u odrasloj dobi i kontrolne skupine nedelikventnih neosuđivanih osoba (359).



Na aktivnost MAO-B u trombocitima mogu utjecati različiti čimbenici (zbunjujuće varijable) poput pušenja (187,360,361,362,363), spola, dobi, etničke pripadnosti, te različiti lijekovi kao što su MAO-B inhibitori, klopazipin, haloperidol, lamotrigin ili sertralin (198,200,201,219,364,365,366,367,368,369,370,371,372). Kako bi izbjegli učinke zbunjujućih varijabli, u ovoj smo studiji uključili samo muške neliječene ispitanike, i to pripadnike bijele rase s prebivalištem u Republici Hrvatskoj. Što se tiče dobi, premda ona može utjecati na aktivnost MAO-B (198,361), u ovoj studiji se dob nije značajno razlikovala između pojedinih skupina ispitanika, te tako nije niti mogla utjecati na aktivnost enzima i bila je isključena kao zbunjujuća varijabla.

### **6.3. RAZLIKE U AKTIVNOSTI TROMBOCITNE MAO-B IZMEĐU ISPITANIKA S OBIZROM NA TIP SOCIJALNO-ODGOJNE MJERE, VRSTU KAZNENOG DJELA I POSTOJANJE AGITACIJE**

Jedan od važnijih ciljeva istraživanja je bilo utvrditi postoje li kod korisnika odgojnih domova/centara za odgoj i obrazovanje razlike u aktivnosti MAO-B u trombocitima s obzirom na izrečenu odgojnu mjeru. Razvidno je da među korisnicima odgojnih domova, kao strožim institucijama od domova za odgoj djece i mladeži, postoje fenotipske razlike u agresivnom ponašanju u odnosu na korisnike domova za odgoj mladeži i najočitija je razlika u učestalosti obilježja kriminalnog ponašanja vezanog za imovinske delikte. Korisnici odgojnih domova u načelu bi trebali imati sudski izrečenu odgojnu mjeru, dok bi korisnici domova za odgoj djece i mladeži trebali biti upućeni od centara za socijalnu skrb bez sudske mjere. Međutim to nije striktno pravilo, te u praksi među korisnicima odgojnih domova ima onih bez sudske mjere, a među korisnicima centara za odgoj i obrazovanje ima i onih sa sudskom mjerom.

Naši su rezultati pokazali da postoji značajna razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B između ispitanika sa sudskom mjerom (tzv. sudski slučajevi) u odnosu na ispitanike bez sudske mjere (tzv. socijalni slučajevi). Pronađeno je da ispitanici smješteni u domove za mladež sa sudskom mjerom imaju značajno nižu aktivnost trombocitne MAO-B u odnosu na ispitanike koji su upućeni u domove bez sudske mjere (socijalni slučajevi) i na taj rezultat ne utječe pušenje. Sukladno našim rezultatima, snižena aktivnost MAO-B pronađena je u trombocitima kriminalnih počinitelja (373), te u osoba s dezinhibiranim ponašanjima kao što su traženje

novotarija, niska razina izbjegavanja šteta, izražena impulzivnost i visoka razina traženja uzbuđenja (18,225,231,374). Upravo zbog takvih nalaza je predloženo da bi se snižena aktivnost trombocitne MAO-B mogla koristiti kao lako dostupan periferni biološki biljeg koji predviđa predispoziciju za razvoj nekih psihopatoloških poremećaja, a ne kao marker specifičnog ponašanja ili specifičnog poremećaja (231). Bitna je fenotipska razlika agresivnosti među skupinom sudskih i socijalnih slučajeva da je u skupini sudskih slučajeva zastupljena veća proporcija adolescenata s kriminalnim ponašanjem u cilju stjecanja materijalne koristi (zbog čega se najčešće donosi sudska mjera), u odnosu na skupinu socijalnih slučajeva. Istraživanje je trebalo odgovoriti na pitanje postoji li u istraživanom uzorku biološka značajka koja odvađa skupinu sudskih od skupine socijalnih slučajeva kod korisnika odgojnih domova/centara za odgoj mladeži, odnosno postoji li razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B između pretežito delikventnog od pretežito kriminalnog ponašanja vezanog za imovinske delikte. Rezultat upućuje da bi se snižena aktivnost trombocitne MAO-B kod sudskih slučajeva mogla koristiti kao biološki marker fenotipskih značajki agresivnog ponašanja, koje je karakteristično za ispitanike s izrečenom sudskom mjerom u odnosu na one sa socijalnom mjerom. Slično je predloženo i ranije (355), i istaknuto da aktivnost trombocitne MAO-B bolje korelira s klinički zamijećenom impulzivnošću djece s poremećajem ponašanja od utvrđene psihometrijskim ljestvicama ili upitnicima koji impulzivnost mjere. Aktivnost trombocitne MAO-B bila je povezana s činjenjem kriminalnih djela kod adolescenata koji su živjeli u negativnom psihosocijalnom okruženju, no, ta povezanost nije pronađena kod adolescenata koji su živjeli u podržavajućem okruženju (226). Ti nalazi upućuju na važan učinak okolišnih čimbenika tj. pozitivnog ili negativnog psihosocijalnog okruženja. Ispitanici odgojnih domova u našoj studiji su u velikoj većini živjeli u negativnom psihosocijalnom okruženju, te se dobiveni rezultat o promijenjenoj aktivnosti MAO-B slaže s prethodnim nalazom. Socioekonomski čimbenici povezani su s antisocijalnim ponašanjem u mladeži, tako da siromašni adolescenti kojima je dijagnosticiran poremećaj ophođenja imaju značajno povećanu vjerojatnost razvoja antisocijalnog poremećaja ličnosti. Premda većina ljudi s psihopatskim i antisocijalnim ponašanjem ne priznaje osobnu patnju i ne smatra da im je potrebna terapija, pokazalo se, da se u institucijaliziranim uvjetima u kojima osoba ne može napustiti tretman, može postići određeni napredak u smislu povećanja samokontrole, jačanje svijesti o trpljenju žrtava, promjena antisocijalnih stavova i smanjenja zlouporabe sredstava ovisnosti. Dugoročni učinak istraživanih tretmana ne pokazuje visoku

učinkovitost, budući da se napuštanjem institucija ove osobe često vraćaju ranijim disocijalnim modelima ponašanja. Zbog toga je veličina tretmanskog učinka u ovom području tek oko 0,20; što se može usporediti s učinkom placebo (36). Slična ograničenja vrijede i za farmakoterapiju, zbog niske motivacije ovih osoba da nastave s uzimanjem lijekova izvan institucijskih okvira. Ipak, i ovo istraživanje, osim što doprinosi boljem razumijevanju problema disocijalnog ponašanja, potvrđuje potrebu dugoročnog osiguranja kontroliranih uvjeta tretmana ovih osoba i kada napuste institucijske okvire, jer to osigurava razinu tretmanske djelotvornosti, koja ulijeva optimizam u ovom nezahvalnom području kliničkog i šireg socijalnog rada.

U našem istraživanju nije utvrđena značajna razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B kod ispitanika koji su počinili kazneno djelo s obilježjima pokušaja ubojstva u odnosu na one koji nisu počinili djelo s takvim obilježjima. Slično tim nalazima, ne postoji razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B ni kod ispitanika koji su počinili veću materijalnu štetu u odnosu na one koji to nisu. Taj naš nalaz nije bio očekivan jer se smatra da je aktivnost MAO-B u trombocitima snižena u agresivnih ispitanika koji su počinili teža kaznena djela (nasilna), pa tako i ubojstva u odnosu na ispitanike koji nisu učinili nasilna kaznena djela, odnosno u odnosu na kontrolnu skupinu neosuđivanih osoba (196,179,237,359,373,375,376). Tako je u odnosu na bodove nekih agresivnih i psihopatskih značajki snižena aktivnost MAO-B pronađena u nasilnih ispitanika, koji su počinili ozbiljna i nasilna kriminalna djela, prema nenasilnim na sudovima osuđenim ispitanicima (352), te je možda razlika u aktivnosti MAO-B između naše i te citirane (352) studije rezultat razlika u težini kriminalnih djela. No, i druge su studije utvrdile značajno sniženu aktivnost MAO-B u trombocitima počinitelja nasilnih kriminalnih djela u odnosu na nenasilne ispitanike (179,373,375), odnosno u kriminalaca s poviješću ranog delikventnog ponašanja u odnosu na kontrolne ispitanike (359), ili u zatvorenika, nasilnih počinitelja ubojstava ili drugih nasilnih djela prema kontrolnim ispitanicima (237). Suprotno tim rezultatima, naši su rezultati uputili na zaključak da obilježje pokušaja ubojstva i činjenje veće materijalne štete nije u svezi s razlikama u aktivnosti trombocitne MAO-B u istraživanoj populaciji korisnika odgojnih ustanova. Razlike u aktivnosti MAO-B među studijama se možda mogu pripisati razlikama između počinjenja ubojstava (druge studije) i pokušaja ubojstava (naša studija), pri čemu treba voditi računa da pokušaj ubojstva u adolescentnoj skupini može imati različiti (razvojno uvjetovan) biopsihosocijalni pokretač od onoga u odrasloj dobi. Važna je činjenica da su studije odraslih uhićenika utvrdile značajno sniženu aktivnost trombocitne MAO-B između uhićenika i

kontrolnih ispitanika, dok je u našoj studiji aktivnost trombocitne MAO-B istražena samo između ispitanika s raznim oblicima poremećaja ophođenja i bez usporedbe sa kontrolnim zdravim ispitanicima. Zanimljivo je uočiti da su se razlike u aktivnosti trombocitne MAO-B u odnosu na bodove nekih agresivnih i psihopatskih značajki između nasilnih i nenasilnih uhićenika pojavile u nekoliko studija tek kada su ispitanici podijeljeni prema medijanu aktivnosti trombocitne MAO-B (5,352,359). U suglasju s našim rezultatima, praćena je aktivnost trombocitne MAO-B longitudinalno (kroz 8 godina) kao prediktor kriminalnog recidivizma kod 60 pacijenata forenzičke psihijatrije, procesuiranih za kaznena djela, i pronađeno je da ne postoji značajna razlika u aktivnosti trombocitne MAO-B između ispitanika koji su do drugog mjerenja počinili kriminalni recidiv i onih koji nisu recidivirali (352). Također, nije pronađena povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B u forenzičkih ispitanika s težinom nasilnih kaznenih djela, s kaznenim djelima seksualnog zlostavljanja, s čimbenicima povezanih s kriminalitetom, antisocijalnim poremećajem ličnosti, poremećajima ponašanja u djetinjstvu, niti sa zlouporabom sredstava ovisnosti (354). Prema tome, kada se uspoređuje aktivnost trombocitne MAO-B između ispitanika koji su počinili određena kriminalna djela, nema značajne razlike u aktivnosti tog enzima i ti se nalazi podudaraju s našim rezultatima. Osim toga, treba istaknuti kako je agresivnost i recidivizam nasilničkog kaznenog ponašanja vrlo heterogen fenomen, kojeg je teško razdvojiti na bitne sastavnice (354). Poseban je problem takvih forenzičkih uzoraka izrazit psihijatrijski komorbiditet, uz raširenu zlouporabu alkohola, tu je još i suicidalnost, poremećaj prilagodbe, različiti tipovi poremećaja ličnosti, a to su sve čimbenici koji mogu utjecati na aktivnost trombocitne MAO-B (239,377,378). Alkoholizam značajno utječe na aktivnost trombocitne MAO-B, no, snižena aktivnost trombocitne MAO-B pronađena je kod alkoholičara u odnosu na kontrolne ispitanike samo u prvom tjednu pojave ustezanja od alkohola, i ta se razlika izgubila u četvrtom tjednu (357), dok je s druge strane aktivnost MAO-B u trombocitima značajno povećana u ispitanika s kroničnim alkoholizmom, nakon što su ispitanici kontrolirani na ostale zbunjujuće varijable kao što su pušenje, spol, i bolest jetre izazvane alkoholizmom (219). Dakle, snižena aktivnost trombocitne MAO-B koja je u našoj studiji bila povezana s izrečenom sudskom mjerom, možda nije pronađena u ispitanika koji su pokušali počinuti ubojstvo ili veću materijalnu štetu, prema ispitanicima koji to nisu učinili, jer su možda zloupotrebljavali alkohol, koji može utjecati na aktivnost MAO-B na način da „normalizira“ tj poveća aktivnost tog enzima.

Rezultat postojanja povezanosti socijalnog obilježja i biološkog parametra kod podjele ispitanika po psihosocijalnim značajkama (na sudske slučajeve prema socijalnim slučajevima), uputio je na mogućnost pozitivne povezanosti sindroma i biološkog parametra podjelom ispitanika na više i manje motorno uznemirene. Agitacija je mentalni fenomen subjektivnog osjećaja povišene tjeskobe uz klinički znak psihomotornog nemira. I ovaj se fenomen kao i većina psihijatrijskih znakova i simptoma shvaća smješten u kontinuumu od normalnog ponašanja do patoloških poremećaja. U našem smo se istraživanju odlučili procijeniti znakove psihomotorne hiperaktivnosti s psihometrijskim instrumentom OAS-M. U odnosu na agresivnost, agitaciju se može razlikovati značajkom gubljenja smislenog cilja akcije, te zbog toga agresija postaje sve više besmislena destrukcija. U tom smislu agitacija je karakteristična za katatono uzbuđenje u shizofreniji ili maničnoj epizodi. Ozbiljne agresivne manifestacije kod adolescenata s poremećajem ophođenja su u pravilu besciljne za vanjskog promatrača, a opaža ih se kao pražnjenje narasle anksioznosti uz čistu destrukciju, i svakodnevni su problem odgojnih ustanova i psihijatrijskog odjela za djecu i adolescente. Slično se primjećuje i kod sindroma ustezanja od psihoaktivnih tvari, kao agitacija u pacijenata subnormalnog kognitivnog funkcioniranja i teških agresivnih ispada kod graničnih poremećaja u adolescenciji. Bez obzira na podrijetlo ovih destruktivnih stanja, klinički se očituju sindromom teške iritabilnosti, gubitkom kontrole impulsa, visokom hiperaktivnošću i opasnom hostilnošću, te se u većini slučajeva u pravilu ordinira antipsihotik za brzo smirenje ugrožavajućih auto- i hetero-agresivnih manifestacija.

U ovoj je studiji prisutnost agitacije bila povezana s povišenom aktivnošću MAO-B u trombocitima. Agitacija je bila određena prema broju bodova na ljestvici OAS-domena agresivnost i ispitanici su bili podijeljeni na one s umjerenom do ozbiljnijom agitacijom (10 bodova) i one bez tako izražene agitacije. Rezultati, potvrđeni višestrukom linearnom regresijom i dvostrukom ANOVA-om, su pokazali da postoji povezanost između agitiranog ponašanja i povišene aktivnosti trombocitne MAO-B, jer je model bio značajan i odgovoran za 9,1% varijacije u aktivnosti MAO-B u trombocitima. Ti su rezultati potvrdili da su ispitanici s agitacijom imali povišene vrijednosti trombocitne MAO-B prema ispitanicima koji nisu pokazivali izraženu agitaciju, te se slažu s nedavnim rezultatima koji su pokazali da psihijatrijski pacijenti sa simptomima jake agitacije imaju značajno višu MAO-B aktivnost u trombocitima nego pacijenti koji nisu agitirani (242). Naši rezultati vezani za adolescente s poremećajem

ophođenja također su sukladni prijašnjim podacima (379), koji su pokazali da su izrazito agresivni forenzički psihijatrijski bolesnici sa shizofrenijom, počinitelji različitih kriminalnih djela, iz zatvorenih odjela, imali povišenu MAO-B u trombocitima prema kontrolnim ispitanicima. Međutim, naš nalaz nije sukladan podatku koji pokazuje da su agitirane i sumanute ženske bolesnice s Alzheimerovom bolešću imale sniženu aktivnost MAO-B u trombocitima prema neagitiranim bolesnicama (380). Ovo se se može objasniti razlikama u spolu, dijagnozama ispitanika i razlikama u evaluaciji agitacije. Druge studije su pronašle sniženu aktivnost MAO-B kod agresivnih osoba, koji su bili počinitelji različitih kriminalnih djela (179,196,237,352,359,373,375,376,378). Razlike mogu biti objašnjene uvjetima počinjenja i težini kriminalnih djela, te razlikama između evaluacije agitacije odnosno agresije. Međutim, čini se da svaka promjena aktivnosti MAO-B u trombocitima, bila ona značajno povišena ili značajno snižena, upućuje na određeno promijenjeno ponašanje i psihopatološko stanje, odnosno da je promjena aktivnost MAO-B u trombocitima pokazatelj biološke vulnerabilnosti za različite psihopatološke simptome, crte ličnosti i značajke promijenjenih ponašanja (239,381), koji doprinose razvoju agresije u određenim psihijatrijskim poremećajima (201,242). Točan mehanizam koji bi objasnio povezanost promijenjene aktivnosti MAO-B u trombocitima s psihopatskim crtama ličnosti, kriminalnim radnjama i recidivizmom nije potpuno jasan (359,373,376). Oba su enzima MAO uključena u razvoj značajki osobnosti, kao i agresije. Nazočnost MAO-B tipa u serotoninskim neuronima, iako 5-HT razgrađuje prvenstveno MAO-A tip, premda tu funkciju u nedostatku MAO-A može preuzeti i MAO-B tip, upućuje da trombocitna MAO-B može poslužiti kao marker funkcionalnog kapaciteta središnjeg serotoninergičkog sustava (187,198). Potvrdu te hipoteze pokazuju značajne korelacije pronađene u ljudi i primata između razine 5-HT metabolita, 5-HIAA u CSF-u i aktivnosti MAO-B s agresivnim ponašanjem, značajkama ličnosti kao što su impulzivnost i traženje novotarija i uzbuđenja. Moguće je, također, da je aktivnost trombocitne MAO-B kao mjera središnje monoaminergičke aktivnosti vezana uz funkcionalnost mitohondrija tj. vanjske mitohondrijske membrane i gustoće mitohondrija u trombocitima i SŽS-u (187,198). Aktivnost trombocitne MAO-B je stabilna tijekom godina života, s određenim porastom aktivnosti nakon 40-te godine. Povišenje aktivnosti trombocitne MAO-B nakon 40-te godine je vjerojatno uzrokovano starenjem, odnosno određenom degenerativnim procesima, i zbog toga je MAO-B aktivnost povišena u neurodegenerativnim bolestima kao što su Alzheimerova, Parkinsonova ili

Huntingtonova bolest (187,198). Međutim, u našoj studiji su ispitanici bili u dobi od 14-21 godine, što upućuje da se povišena aktivnost MAO-B u trombocitima ne može pripisati starenju. Naše rezultate koji pokazuju povišenu aktivnost trombocitne MAO-B u ispitanika koji su bili socijalni slučajevi u odnosu na sudske slučajeve moguće je objasniti većom prisutnošću različite psihopatologije kod socijalnih slučajeva, dakle općenito većom vulnerabilnošću SŽS-a, kod kojih su tzv. meki znaci oštećenja SŽS-a češći nalaz nego kod sudskih slučajeva (mikrodegenerativno okruženje), što utječe na aktivnost MAO-B i biogenih amina s posljedicom razlika u tendenciji razvoja o tome ovisnih značajki ličnosti. Prema tome, u našem uzorku adolescenata s poremećajem ophođenja mikrodegenerativno okruženje u slučaju skupine socijalnih slučajeva je povezano sa višom aktivnosti trombocitne MAO-B, dok konzumacija alkohola, specifična psihopatologija (granični poremećaj ličnosti, poremećaj prilagodbe) ili antisocijalne značajke ličnosti kao što su pojačana žudnja za novotarijama ili neobaziranje na počinjenje štete, mogu biti povezane s nižom aktivnošću MAO-B (pronađene kod sudskih slučajeva).

#### **6.4. AKTIVNOST TROMBOCITNE MAO-B I DISOCIJALNA OBILJEŽJA ISPITANIKA**

Metodom višestruke linearne regresije istražena je povezanost aktivnosti MAO-B u trombocitima sa značajkama disocijalnog ponašanja u svih ispitanika s različitim oblicima poremećaja ophođenja, uz korekciju za potencijalni utjecaj dijagnoze i pušenja. Za procjenu fenotipova agresivnog ponašanja i drugih psihosocijalnih značajki, korištene su sljedeće ljestvice: KADS-6, PCL-YV (faktori F1-F4, omjer  $(F1+F2)/(F3+F4)$ ), AG-87 (verbalna manifestna agresivnost (VM), fizička manifestna agresivnost (FM), indirektna ili pomaknuta agresivnost (IN), verbalna latentna agresivnost (VL), fizička latentna agresivnost (FL), omjer  $(VM+FM)/(VL+FL)$ ); OAS-M (domena Agresija (verbalni napad, napad na predmete, napad na druge i napad na sebe), domena Iritabilnost (subjektivna razdražljivost, otvorena razdražljivost), domena Suicidalnost); CBCL (delikvencija, agresija, omjer agresija/delikvencija). Rezultati su pokazali da postoji značajna povezanost samo između broja bodova dvije značajke, OAS-M: verbalni napad (domena Agresija) i OAS-M: subjektivna razdražljivost (domena Iritabilnost) i aktivnosti MAO-B. Naime, utvrđeno je da su bodovi za verbalni napad bili odgovorni za 9,0% varijacije u aktivnosti trombocitne MAO-B, dok su bodovi subjektivne razdražljivosti bili

odgovorni za 8,3% varijacije u aktivnosti trombocitne MAO-B. Rezultati su pokazali da su veći brojevi bodova za verbalni napad (domena Agresija) i subjektivnu razdražljivost (domena Iritabilnost) bili povezani s višom aktivnosti MAO-B u trombocitima ispitanika. Verbalna agresija bi stoga mogla biti značajka agresivnog ponašanja, koja je važna za razlikovanje pretežito delikventnog ponašanja od pretežito kriminalnog ponašanja, odnosno mogla bi predstavljati jako obilježje delikventnog ponašanja s određenom biološkom pozadinom (tj. povišenom aktivnosti MAO-B u trombocitima). Za razliku od značajne povezanosti aktivnosti trombocitne MAO-B i broja bodova za verbalni napad u OAS-M, korištenjem ljestvice AG-87 nije utvrđena metodom višestruke linearne regresije povezanost verbalne manifestne agresivnosti i aktivnosti MAO-B niti na razini trenda.

U domeni agresije mjerene pomoću OAS-M skale, aktivnost MAO-B u trombocitima nije bila značajno povezana s bodovima na ljestvicama napada na predmete, napada na osobe i napada na sebe. U domeni iritabilnosti nije pronađena značajna povezanost između aktivnosti trombocitne MAO-B i broja bodova ostvarenih na ljestvici otvorene razdražljivosti. Sukladno našim rezultatima, u adolescenata nije utvrđena povezanost između aktivnosti MAO-B s agresivnim ponašanjem, ili problemom koncentracije, i aktivnost trombocitne MAO-B nije bila značajno povezana sa značajkama ponašanja (232). Razlog nalazu slične aktivnosti MAO-B kod takvih ispitanika možda leži u objašnjenju da su to konstantne značajke psihopatsko-kriminalnih aktivnosti ispitanika u neagitiranim stanjima. Budući da je i naša studija i ranije citirana studija (232) uključila dovoljno velike skupine adolescenata, ti rezultati govore u prilog hipotezi da je aktivnost MAO-B u trombocitima vezana uz specifične i vrlo usko definirane fenotipove, a ne uz općenite i kompleksne fenotipove kao što je agresija.

Dobiveni rezultat o povezanosti aktivnosti trombocitne MAO-B i subjektivne razdražljivosti i iritabilnosti u suglasnosti je s kliničkim opažanjima da takvi bolesnici iskazuju perzistentnu agresivnost i često su terapijski rezistentni (382). Iritabilnost je značajka bliska impulzivnosti (38). U našem je istraživanju pronađena povezanost povećane aktivnosti trombocitne MAO-B sa subjektivnim osjećajem iritabilnosti, ali ne i s otvorenom iritabilnošću koja klinički više odgovara značajki impulzivnosti. Slično našim nalazima, podskupina vozača koja je priznavala sklonost brzom (tj. rizičnom) vožnji, imala je višu aktivnost trombocitne MAO-B i istodobno više bodove funkcionalne impulzivnosti u odnosu na kontrolu, kao i više bodove obilježja traženja uzbuđenja od druge dvije skupine vozača zatečenih u prometnom prekršaju, te



više bodove disfunkcionalne (maladaptivne) impulzivnosti (381). Sukladno tome, na manjem broju muških zatvorenika (N=58), pronađena je značajna povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B sa značajkama impulzivnosti, izbjegavanja dosade, iritabilnosti, psihopatskog ponašanja, opće agresivnosti, verbalne agresije (prema Karolinska ljestvici ličnosti) i sklonosti delikventnom/kriminalnom ponašanju (5). Ti se nalazi slažu s dobivenim rezultatima o povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B i podskale verbalnog napada u domeni agresije i subjektivne razdražljivosti u domeni iritabilnosti OAS-M.

U nesuglasju s našim nalazima, u forenzičkoj populaciji muških ispitanika s graničnim poremećajem ličnosti, koje dijagnostički karakterizira impulzivnost kao trajna crta ličnosti, te u ispitanika koji su pokušali suicid i koji imaju veći broj bodova impulzivnosti, kao trajnu značajku, te veću proporciju graničnih poremećaja ličnosti, utvrđena je niža aktivnost trombocitne MAO-B, u odnosu na na ispitanike koji nisu imali pokušaj suicida (108). Impulzivnost je visokorizično obilježje suicidalnog ponašanja. Razlike se možda mogu objasniti trajnim odnosno promjenjivim stanjima, jer OAS-M ocjenjuje iritabilnost kao stanje koje je podložno promjenama („state“), za razliku od prethodnih nalaza koji su impulzivost utvrdili kao trajno ili „trait“ stanje. Obilježje graničnih i antisocijalnih poremećaja ličnosti jest prisutnost disfunkcionalnih obrazaca ponašanja u interpersonalnim odnosima, uz teškoće u pokazivanju emocija i česte epizode bijesa i agresivnosti, što se klinički vidi kao agitirano stanje, koje je u našem istraživanju bilo povezano s višom aktivnošću trombocitne MAO-B, tj. očito s drugačijom biološkom podlogom. Jedan od fenomena koji se posebno istražuje jest kronična suicidalnost vezana uz poremećaje ličnosti, pri čemu suicidalno i parasuicidalno ponašanje ne mora biti vezano uz stanje ekscesivne agitiranosti, već može biti manje upadljivo, kao karakterološki oblik iskazivanja ljutnje kada se osjećaju frustrirani u nekom važnom odnosu („trait“) (114), a što se povezuje uz nižu aktivnost MAO-B.

Nije pronađena značajna povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B s drugim bodovima: depresivnosti, s ukupnim bodovima skale psihopatije PCL-YV, niti s bodovima na četiri PCL-YV ljestvice (manipulativnost, emocionalna bešćutnost, antisocijalno ponašanje i kriminalitet), s ukupnim bodovima skale agresivnosti AG-87, s bodovima na pet AG-87 ljestvica (verbalna manifestna agresivnost, fizička manifestna agresivnost, indirektna agresivnost, verbalna latentna agresivnost i fizička latentna agresivnost), s ukupnim bodovima skale otvorene agresivnosti OAS-M, s bodovima tri OAS-M domene (agresija, iritabilnost, suicidalnost), s ukupnim

bodovima upitnika ponašanja u djetinjstvu CBCL, niti s dvije ljestvice (delikvencija, agresija). Slično ovim rezultatima, nije pronađena povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B i bodova agresivnosti kod alkoholičara pri usporedbi visoko agresivne skupine u odnosu na nisko agresivnu skupinu, koje su bile definirani korištenjem Brown-Goodwin upitnika za životnu agresivnost (357,219). Niža aktivnost trombocitne MAO-B povezuje se sa značajkama ličnosti izbjegavanja monotonije, sklonošću traženja novotarija, odnosno uzbuđenja i ekstraverzijom (5,239), međutim, ovim istraživanjem nije utvrđena korelacija između aktivnosti trombocitne MAO-B s bilo kojim od čimbenika iz upitnika za psihopatiju, koji opisuju takve značajke ličnosti (posebice s čimbenikom 3. koji opisuje antisocijalno ponašanje).

Razlog zbog čega se nije pronađena značajna povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B s manifestnom u odnosu na latentnu agresivnost može biti u tome da ispitanici u samoocjenskom instrumentu AG-87 ne priznaju (odnosno uljepšavaju) manifestnu agresivnost, koju karakterizira verbalna agresivnost, razbijanje predmeta, nasrtljivost prema drugim osobama, što se klinički očituje kao agitirano stanje. Korišten upitnik AG-87 (347) validiran je na reprezentativnom uzorku osuđenih odraslih osoba, iz kaznenih institucija za odrasle, koji je uključio trećinu muške (N=986) i polovicu ženske populacije (N=76) osuđenih osoba u Republici Hrvatskoj. Zaključeno je da je AG-87 iznimno homogen instrument i u mjerama pojedinih oblika agresivnosti i u ukupnom rezultatu (Cronbachov alfa koeficijent=0,967). Podatak o povezanosti rezultata na AG-87 s kontrolnom ljestvicom laži na MMPI, upućuje da AG-87 kao samoprocjenska skala uključuje određenu sklonost ispitanika uljepšavanju odgovora (347). Treba istaknuti da norme za adolescentnu populaciju odgojnih domova nisu izrađene i radi toga može doći do razlika u dobivenim rezultatima prema onima iz literature. U ovom je radu pokazano da norme za adolescentnu agresivnu populaciju moraju biti drugačije u odnosu na odraslu zatvorsku populaciju, i to može biti uzrok sličnoj aktivnosti trombocitne MAO-B u ispitanika s obilježjima manifestne i latentne agresivnosti. Slično našim rezultatima, nije utvrđena značajna povezanost između aktivnosti trombocitne MAO-B s bodovim impulzivnosti na različitim ljestvicama (381), pa ti nalazi upućuju da se aktivnost trombocitne MAO bolje povezuje s psihosocijalnim karakteristikama (kao što su sudske ili socijalne mjere) nego s atributima ponašanja iz korištenih psihometrijskih ljestvica.

U ovom istraživanju nije utvrđena značajna povezanost između aktivnosti trombocitne MAO-B i psihopatskih (faktor I. i II. iz PCL-YV) i antisocijalnih (faktor III. i IV. iz PCL-YV)

značajki, možda zbog sličnog omjera ispitanika s izrečenim sudskim mjerama, koji su imali nižu aktivnost trombocitne MAO i onih socijalnih slučajeva, koji su imali višu aktivnost trombocitne MAO, ili da je bio sličan omjer ispitanika sa ili bez agitacije. Ili drugačije rečeno, rezultat se može objasniti time da socijalni i sudski slučajevi imaju sličnu raspodjelu psihopatskih (manipulativnosti, emocionalna bešćutnost) i antisocijalnih značajki (iritabilnosti, neodgovornosti i kriminaliteta). Kao i u našoj studiji, i drugi podatci iz literature pokazuju da nema povezanosti između psihopatskih značajki, evaluiranih pomoću PCL-R i aktivnosti trombocitne MAO-B (5).

CBCL daje relevantnu mjeru ponašajnih i emocionalnih problema djece i adolescenata i može uputiti na postojanje specifičnih psihijatrijskih dijagnoza, i često se koristi u istraživanju značajki kod populacije agresivnih adolescenata. Istražene su razlike pri usporedbi između normativne skupine (normalne kontrolne ispitanike) i uzoraka iz populacija visokog rizika (341). Pokazano je da su uzorci ispitanika visokog rizika uvijek imali veće srednje vrijednosti broja bodova cjelokupnog upitnika i pojedinih ljestvica u odnosu na kontrolne ispitanike, a postoji i CBCL (2015) multikulturalni modul s multikulturalnim normativima. U našoj studiji nije utvrđena značajna povezanost aktivnosti trombocitne MAO-B s omjerom bodova dobivenih na ljestvicama agresivnosti i delikvencije CBCL-a. Kako obje ljestvice sadrže pretežito delikventna obilježja (od 19 značajki skale delikvencije, tj. nepoštivanja pravila u formatu CBCL/6-18, samo tri opisuju kriminalna obilježja vezana za nenasilne imovinske delikte), a naša studija nije uključila neagresivne kontrolne ispitanike, aktivnosti trombocitne MAO-B nije bila povezana s ukupnim bodovima na skali CBCL, niti s bodovima dvije ljestvice (delikvencija, agresija).

Zaključno, iz naših rezultata slijedi da ispitanici s određenim oblicima poremećaja ophođenja -s prisutnom agitacijom, verbalnim napadima i subjektivnom razdražljivošću, imaju značajno povišenu aktivnost trombocitne MAO-B prema onim ispitanicima koji nemaju izražene te simptome i ta ponašanja, dok ispitanici sa sudski izrečenom mjerom imaju značajno sniženu aktivnost trombocitne MAO-B prema onim ispitanicima koji su socijalni slučajevi.

## **6.5. MAO-B INTRON 13 G/A POLIMORFIZAM (rs1799836)**

Gen *MAOB* nalazi se na kromosomu X i radi toga muškarci mogu biti nositelji samo jednog (G ili A) alela *MAO-B* polimorfizma na 13. intronu (rs1799836). Uz genske varijante *MAOA* gena i

varijante *MAOB* gena su istraživane u svezi s obilježjima ponašanja (243,289,383,384). Najčešće istraživani polimorfizam je polimorfizam *MAOB* gena na 13. intronu, i to je *MAO-B* intron 13 G/A polimorfizam (rs1799836), SNP, odnosno jednostavna zamjena jedne baze, substitucija G/A, smješten 36 bp uzvodno od granice 13 introna/14 egzona (385,386). Pretpostavlja se da zbog svog smještaja taj polimorfizam rs1799836 utječe na transkripciju ili ekspresiju mRNA (387). Kod manjeg broja zdravih ispitanika pronađeno je da je G alel MAO-B rs1799836 polimorfizma povezan s povećanom aktivnošću MAO-B u trombocitima u odnosu na aktivnost MAO-B u trombocitima zdravih nosioca alela A (388), dok s druge strane, postoje i podatci koji su utvrdili da je alel A povezan sa višom aktivnošću trombocitne MAO-B u odnosu na nosioce alela G (389). Na velikom broju zdravih ispitanika (218,400), ili ispitanika s PTSP-om (200,201), ili ispitanika s kroničnom ovisnošću o alkoholu (219) ili psihijatrijskih bolesnika (242), pokazano je kako nosioci G ili A alela imaju sličnu aktivnosti trombocitne MAO-B.

U sadašnjem istraživanju aktivnost MAO-B u trombocitima nije bila značajno povezana s *MAO-B* intron 13 G/A polimorfizmom (rs1799836). Naime naši su rezultati potvrdili već objavljene rezultate, dobivene na hrvatskim ispitanicima (200,201,218,219,242), kako se aktivnost MAO-B u trombocitima ne razlikuje značajno između nosioca A ili G alela *MAO-B* intron 13 G/A polimorfizma (rs1799836). Međutim, polimorfizmi *MAOB* gena mogu utjecati na razinu transkripcije i postranskripcijsko uređivanje mRNA i na taj način utjecati na MAO-B aktivnost u mozgu (387). U skladu s time, pokazano je da je G alel *MAO-B* rs1799836 polimorfizma povezan sa sniženom aktivnosti MAO-B u mozgu (387).

## **6.6. FREKVENCIJA A I G ALELA U PONAVLJAJUĆOJ REGIJI 13. INTRONA GENA ZA MAOB U ISPITANIKA S POREMEĆAJEM OPHODENJA, PODIJELJENIH OBZIROM NA INTENZITET DELIKVENTNOG PONAŠANJA, TIP SOCIJALNO-ODGOJNE MJERE, VRSTU KAZNENOG DJELA, POSTOJANJE AGITACIJE ILI DISOCIJALNE ZNAČAJKE**

Naši su ukupni rezultati uputili da polimorfizam A/G (rs1799836) na 13. intronu *MAOB* gena nije značajno povezan s poremećajem ophođenja, intenzitetom delikventnog ponašanja, postojanjem sudski izrečene mjere, pokušajem ubojstva, činjenjem veće materijalne štete ili prisustvom agitacije, te disocijalnog ponašanja, u ispitanika s poremećajem ophođenja.

Rezultati ove studije su pokazali da ne postoji značajna razlika u raspodjeli alela A ili G gena *MAOB* s obzirom na polimorfizam A/G (rs1799836) na 13. intronu između skupine adolescenata koji ispunjavaju kriterije za poremećaj ophođenja i skupine ispitanika koji nisu ispunjavali kriterije za poremećaj ophođenja. Također nisu utvrđene značajne razlike u raspodjeli A i G alela obzirom na polimorfizam rs1799836 *MAOB* gena između spitanika podijeljenih u tri skupine s obzirom na intezitet delikventnog ponašanja, i to na skupinu adolescenata s parcijalnim sindromom, skupinu s blažim do srednje izraženim oblikom poremećaja ophođenja i skupinu adolescenata s težim oblikom poremećaja ophođenja. Nije pronađena značajna razlika u raspodjeli alela A i G obzirom na polimorfizam rs1799836 *MAOB* gena između ispitanika podijeljenih prema izrečenoj sudskoj mjeri na sudske i socijalne slučajeve. Također nije utvrđena značajna razlika u raspodjeli alela A i G obzirom na polimorfizam rs1799836 *MAOB* gena između ispitanika koji jesu ili nisu pokušali počiniti ubojstvo, kao niti između ispitanika koji jesu ili nisu počinili veću materijalnu štetu. Osim toga, raspodjela A i G alela obzirom na polimorfizam rs1799836 *MAOB* gena nije se značajno razlikovala između agitiranih i neagitiranih ispitanika. Osim svega navedenog, polimorfizam A/G (rs1799836) na 13. intronu *MAOB* gena nije bio značajno povezan s disocijalnim značajkama evaluiranim pomoću ljestvica: KADS-6, PCL-YV (faktori F1-F4, omjer  $(F1+F2)/(F3+F4)$ ), AG-87 (verbalna manifestna agresivnost (VM), fizička manifestna agresivnost (FM), indirektna ili pomaknuta agresivnost (IN), verbalna latentna agresivnost (VL), fizička latentna agresivnost (FL), omjer  $(VM+FM)/(VL+FL)$ ); OAS-M (domena Agresija (verbalni napad, napad na predmete, napad na druge i napad na sebe), domena Iritabilnost (subjektivna razdražljivost, otvorena razdražljivost), domena Suicidalnost); i CBCL (delikvencija, agresija, omjer agresija/delikvencija).

Nedostatak bilo kakve povezanosti polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena s fenotipskim značajkama poremećaja ophođenja je usklađen s drugim rezultatima, u kojima također nije pronađena značajna povezanost tog polimorfizma s agitacijom u psihijatrijskih bolesnika (242). Nadalje, niti agresija nije bila povezana s polimorfizmom rs1799836 *MAOB* gena (289). U ovisnika o alkoholu istraživana je povezanost tog polimorfizma i agresije. Na manjem broju ispitanika nosioci G alela su imali veći broj bodova spontane nasilne agresije prema nosiocima A alela polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena (391). Međutim, u studiji koja je uključila veći broj ispitanika s ovisnošću o alkoholu, nije zabilježena značajna povezanost polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena s agresijom, niti su pronađene razlike u raspodjeli alela A i G između agresivnih i

neagresivnih alkoholičara (219). U skladu s tim nalazom, polimorfizam rs1799836 *MAOB* gena nije bio povezan s agitacijom, ili pozitivnim simptomima, kod psihijatrijskih ispitanika (242,286), ili ispitanika s PTSP-om (200,201). U tim studijama je agresivno ponašanje odnosno agitacija bila vrednovana pomoću skale PANSS (podskale ekscitacija).

Međutim, u literaturi su druge psihijatrijske dijagnoze i drugi simptomi bili povezani s polimorfizmom rs1799836 *MAOB* gena. Tako je u kineskoj populaciji utvrđena povezanost polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena s ADHD-om (392), a to je važan nalaz jer djeca s ADHD-om imaju povećan rizik razvoju poremećaja ophođenja. Nasuprot tome, u skupini hrvatske djece s ADHD-om, nije pronađena značajna povezanost polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena i ADHD-a (324). Razlike se možda mogu objasniti i etičkim razlikama u raspodjeli alela/genotipova polimorfizma rs1799836 *MAO-B* gena. U našoj studiji polimorfizam rs1799836 na 13. intronu *MAOB* gena nije bio značajno povezan niti sa jednom komponentom disocijalnog ponašanja u ispitanika odgojnih domova/domova za odgoj djece i mladeži. U skladu s našim nalazima, taj polimorfizam rs1799836 nije bio značajno povezan s crtama ličnosti i negativnom emocionalnosti u zdravih osoba (243). Negativna emocionalnost je konstrukt koji opisuje osobu visoko osjetljivu na negativne podražaje iz okoline, što u njoj izaziva disforiju i tjeskobu i predisponira je za destruktivne reakcije. Osim tog polimorfizma, drugi su polimorfizmi *MAOB* gena rs10521432 i rs6651806 bili povezani s crtama ličnosti i negativne emocionalnosti u zdravih osoba (243). Iako sam polimorfizam rs1799836 *MAOB* gena nije bio značajno povezan s crtama ličnosti i negativnom emocionalnosti, haplotipske kombinacije 4 SNP-a su uputile da je haplotip CACG koji je bio formiran od polimorfizama rs1799836, rs10521432, rs6651806 i rs590551 značajno povezan sa sniženim brojem bodova negativne emocionalnosti i reakciji na stres mjerenom pomoću Multifazičnog upitnika ličnosti (243). Budući da u ovoj studiji nisu istraženi drugi polimorfizmi *MAOB* gena (rs10521432, rs6651806 i rs590551), nemoguće je potvrditi je li možda haplotip CACG, a ne pojedinačni polimorfizam rs1799836, povezan s određenim značajkama i fenotipovima.

Rezultat naše studije upućuje na nedostatak bilo kakve povezanosti polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena s bilo kojom istraživanom fenotipskom značajkom agresivnog ponašanja, i on se slaže s drugim istraživanjem (243). Agresija može biti usmjerena prema sebi i može biti povezana sa suicidalnim ponašanjem. U istraživanju suicidalnog ponašanja, pronađeno je da postoji povezanost polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena sa suicidalnim ponašanjem (289).

Naime u toj su studiji (289) suicidalne žene nositeljice AA genotipa rs1799836 i suicidalni muškarci nositelji A alela imali veći broj bodova značajki „ljutnje“, koja je određena pomoću STAXI instrumenta nego nositelji GG genotipa odnosno G alela. Osim tog nalaza, i u žena alkoholičara nositeljice AG genotipa su češće pronađene u skupini ovisnica o alkoholu koje su pokušale počiniti suicid prema nositeljicama AA ili GG genotipa polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena (219). Kako u našoj studiji uključeni ispitanici nisu bili žene, ili kronični ovisnici o alkoholu, niti je bila riječ o uzorku suicidalnih pacijenata, razlika u dijagnozi može objasniti razlike u dobivenim rezultatima.

U našoj studiji nije utvrđena značajna povezanost polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena i agitacije, i taj je rezultat usklađen s nedostatkom povezanosti različitih formi agresivnog ponašanja i polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena (200,201,242,324). Naime, niti u psihijatrijskih ispitanika (242), niti u ispitanika s PTSP-om (200,201), niti u djece s ADHD-om (324), niti u ispitanika s autizmom (324) nisu utvrđene razlike u raspodjeli genotipova/alela polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena u značajki agitacije ili agresije. U skladu s tim nalazima, polimorfizmi *MAOB* gena nisu bili povezani s agresijom u shizofrenih ispitanika (393).

Zaključno, rezultati naše studije koji su pokazali potpuni nedostatak bilo kakve povezanosti polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena i fenotipskih značajki poremećaja ophođenja, su uputili na zaključak da taj polimorfizam rs1799836 nema bitnu ulogu u nastanku poremećaja ophođenja, intezitetu delikventnog ponašanja, te da nije povezan s tipom socijalno-odgojne mjere, vrstom kaznenog djela, postojanjem agitacije ili disocijalnih simptoma. Iako postoje podatci u literaturi da taj polimorfizam značajno utječe na aktivnost trombocitne MAO-B, naši rezultati nisu to potvrdili. Budući da i drugi literaturni nalazi nisu potvrdili povezanost rs1799836 gena *MAOB* s fenotipskim značajkama različitih formi agresivnosti, te da su učinci pojedinih gena na određene crte ličnosti i promijenjena ponašanja vrlo mali, dok je agresija fenotipski kompliciran entitet i kompleksno ponašanje (394), u daljnjim istraživanjima treba odrediti međusobni utjecaj drugih polimorfizama *MAOB* gena s rs1799836, i njihove haplotipske kombinacije, ili međusobne interakcije s drugim genima, te interakcije s čimbenicima iz okoline, kako bi se na taj način otkrila povezanost genskih varijanti *MAOB* gena i fenotipskih značajki agresivnog i delikventnog ponašanja u ispitanika s poremećajima ophođenja. Neophodno bi također bilo povećati skupine ispitanika i uključiti i zdravu kontrolnu skupinu ispitanika, kako bi se otkrile promjene u raspodjeli genotipova/alela rizičnih gena kod određenih disocijalnih

ponašanja. Osim toga, važno je definirati što užu bihevioralnu značajku, pri čemu je vrlo važno uz korištenje samoocjenskih upitnika svakako uključiti i evaluaciju koju će administrirati profesionalci iz područja dječje i adolescentne psihijatrije, kako bi se izbjegla pristranost ili uljepšavanje kod odgovaranja.

#### **6.7. POLIMORFIZAM Val<sup>108/158</sup>Met GENA ZA KATEHOL-O-METILTRANSFERAZU**

Polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* smješten je unutar 4. egzona gena koji kodira gen *COMT* (258,291). To je funkcionalni polimorfizam gdje nosioci GG (Val/Val) genotipa imaju 4 puta veću aktivnost COMT enzima, i susljedno tome, i značajno veću razgradnju dopamina u prefrontalnim regijama nego nosioci AA (Met/Met) genotipa (258,291,292).

Polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* povezuje se s nasilničkim i agresivnim (304,308), ali i sa suicidalnim ponašanjem (305). Njegov se učinak obrazlaže s utjecajem na COMT enzim i razgradnju dopamina, pa je tako taj polimorfizam značajno povezan s osjetom boli, odgovorom na stres, procesiranjem informacija, egzekutivnim kognitivnim funkcioniranjem, moduliranjem brzine procesuiranja informacija i održavanjem pozornosti (263,307), te s modeliranjem ponašanja (297).

#### **6.8. FREKVENCIJA GENOTIPOVA (MET/MET), AG (MET/VAL) I GG (VAL/VAL) I ALELA A (MET) I G (VAL) Val<sup>108/158</sup>Met GENA ZA KATEHOL-O-METILTRANSFERAZU U ISPITANIKAMA S POREMEĆAJEM OPHODENJA, PODIJELJENIH OBZIROM NA INTEZITET DELIKVENTNOG PONAŠANJA, TIP SOCIJALNO-ODGOJNE MJERE, VRSTU KAZNENOG DJELA, POSTOJANJE AGITACIJE ILI DISOCIJALNE ZNAČAJKE**

U našoj je studiji pronađeno da polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* značajno povezan samo s brojem bodova na dijelu OAS-M ljestvice napada na predmete iz domene agresija. Taj je rezultat usklađen s nalazima da nosioci Met varijante gena *COMT* imaju nasilnije i agresivnije odgovore na provokaciju (263), češće se javljaju u homicidnih shizofrenih



pacijenata prema nenasilnim pacijenatima (311) i te su varijante značajno povezane s nasilnošću psihotičnih pacijenata (163,304).

U domeni agresije OAS-M otkrivena je značajna povezanost polimorfizma Val<sup>108/158</sup>Met i broja bodova na ljestvici napada na predmete. Statistička analiza je pokazala da je zadani model odgovoran za 15.5% varijacije u broju bodova. Napad na predmete je klinički karakterističan simptom delikventnog ponašanja (vandalizam), te jako istaknuto obilježje otvorene razdražljivosti. To se obilježje prema ljestvici iz OAS-M psihometrijskog instrumenta kojim se opisuje promjenljivo stanje, može smatrati jakim obilježjem delikventnog ponašanja koje nije vezano za agitirana stanja, budući da polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena za *COMT* nije značajno povezan s agitacijom. Destruktivni napad na predmete bi moglo biti razlikovno obilježje delikventnog ponašanja u odnosu na kriminalno ponašanje usmjereno prema nelegalnom stjecanju materijalne dobiti, sa značajnom biološkom podlogom. Nosioci AA (Met/Met) genotipa imali su, u ukupnom uzorku ispitanika odgojnih ustanova, najveći broj bodova u ljestvici napada na predmete, dok su nosioci GG (Val/Val) genotipa imali najmanji broj bodova (AG ili Met/Val genotip je bio s obzirom na broj bodova negdje između, što je i za očekivati s obzirom na kodominaciju alela A (Met) i G (Val)), i očekivano su ispitanici koji su ispunjavali kriterije za dijagnozu poremećaja ophođenja nosioci AA (Met/Met) genotipa imali veći broj bodova u ljestvici napada na predmete od ispitanika s parcijalnim sindromom nosioca AA (Met/Met) genotipa. Ti su rezultati pokazali da je prisutnost jednog ili dva A (Met) alela kod poremećaja ophođenja doprinijelo većem broju bodova na ljestvici OAS-M koja opisuje napade na predmete (domena Agresija) u odnosu na nosioce istih genotipova s dijagnozom parcijalnog sindroma.

Kod ispitanika s nasilnim pokušajem suicida značajno je viša frekvencija nosioca AA (Met/Met) genotipa u odnosu na skupinu ispitanika koji su pokušali nenasilni suicid i u odnosu na zdrave ispitanike kontrolne skupine (305). Osim toga, ti su ispitanici, AA (Met/Met) homozigoti, iskazivali ljutnju na otvoreniji način, kao i ljutnju kao obilježja stanja, u odnosu na nosioce druga dva *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met genotipa, dok su GG (Val/Val) homozigoti iskazivali ljutnju koja je bila usmjerena više prema unutra (305). S druge strane, postoje i podatci kako veću sklonost prema ljutnji kao trajnu značajku pokazuju ispitanici nosioci G (Val) alela s obzirom na polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena za *COMT* u odnosu na ispitanike homozigote na A (Met) alel na uzorku od 875 ispitanika koji su pokušali suicid (309). Moguće objašnjenje je da su GG (Val/Val) homozigoti skloniji češćem iskazivanju agresivnosti, ali da je agresivnost AA

(Met/Met) homozigota češće epizodično nasilnija od GG (Val/Val) homozigota. U toj studiji sklonost ljutnji nije bila vezana za iskustvo seksualnog zlostavljanja u djetinjstvu (309).

Rezultati višestruke linearne regresije, nakon korekcije za utjecaj dijagnoze, su pokazali da u našoj studiji ne postoji značajna povezanost polimorfizma Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* s drugim fenotipskim obilježjima agresivnosti. Sukladno našim rezultatima, i u studiji shizofrenih bolesnika europskog podrijetla nije otkrivena povezanost Val<sup>108/158</sup>Met *COMT* polimorfizma i agresivnosti, određenom brojem bodova u OAS ljestvici napada na druge osobe (OAS 4), kao niti ukupnim zbrojem bodova OAS (393). Međutim, korištenjem OAS skale kao instrumenta za mjerenje agresivnosti u korejskom uzorku shizofrenih bolesnika otkrivena je značajnu povezanost polimorfizma Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* s najvišim brojem ukupnih OAS bodova, kao i s najvišim prosječnim brojem bodova (OAS 4) za ljestvicu napada na druge osobe (308). U toj su studiji nosioci AA (Met/Met) genotipa imali najviši broj bodova u jednoj epizodi u odnosu na druga dva genotipa. Taj je nalaz djelomično sukladan našim rezultatima, koji su, iako smo koristili različitu dijagnozu, pokazali da su osobe s jednim ili dva A (Met) alela i poremećajem ophođenja imale viši broj bodova na ljestvici OAS-M koja se odnosi na napade na predmete (domena Agresija) u odnosu na nosioce istih genotipova s dijagnozom parcijalnog sindroma. U cijelom uzorku naše studije su nosioci AA (Met/Met) genotipa imali veći broj bodova u ljestvici napada na predmete od nosioca druga dva genotipa. Destruktivni napad na predmete, kao obilježje delikventnog ponašanja, povezan s AA (Met/Met) genotipom, s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT*, teorijski bi odgovarao tipu reaktivne agresivnosti temeljenoj na frustraciji. Iako među studijama postoje razlike, jer je korejski uzorak uključio muške shizofrene ispitanike, s težom kliničkom slikom, i OAS instrument je korišten i kao stalna i promjenljiva mjera, budući da je promatran i intenzitet agresivnosti u jednoj epizodi i prosjek agresivnosti svih zabilježenih epizoda nasilnog ponašanja bolesnika, rezultati upućuju na prisutnost A (Met) alela kao rizičnog u razvoju agresivnog ponašanja i napada na druge osobe (308) ili predmete (naša studija).

S druge strane, polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* nije bio značajno povezan s poremećajem ophođenja i stupnjem tog poremećaja, intenzitetom delikventnog ponašanja, postojanjem sudski izrečene mjere, pokušajem ubojstva, činjenjem veće materijalne štete ili prisustvom agitacije, te određenim značajkama disocijalnog ponašanja, u ispitanika s poremećajem ophođenja. Naime, nije bilo značajnih razlika u raspodjeli genotipova AA

(Met/Met), AG (Met/Val) i GG (Val/Val) ili alela A (Met) i G (Val) s obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* između skupina adolescenata koji ne ispunjavaju kriterije za poremećaj ophođenja i skupine ispitanika koji ispunjavaju kriterije za poremećaj ophođenja. To je sukladno rezultatu koji pokazuje da je znatan broj studija s negativnim rezultatima o povezanosti polimorfizma Val<sup>108/158</sup>Met i psihijatrijskih dijagnoza (291). Do sada niti jedno istraživanje nije povezalno ovaj polimorfizam s dijagnozom poremećaja ophođenja. Iako su naši podatci na dostatnom broju etnički homogenih muških ispitanika utvrdili da poremećaj ophođenja nije povezan s polimorfizmom rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT*, jedan drugi česti poremećaj u djece i adolescenata, ADHD, je značajno povezan s tim polimorfizmom. Naime, povezanost polimorfizma rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* s dijagnozom ADHD-a je do sada pronađena u studijama koje su uključile bijele ispitanike (323), gdje je utvrđeno da su nosioci AA (Met/Met) genotipa bili češći u djece s ADHD-om prema kontrolnoj djeci. Isti je nalaz potvrđen i u ispitanike žute rase, gdje je pokazano da se A (Met) alel učestaliji u dječaka s ADHD-om u odnosu na djevojčice, te da je G (Val) alel učestaliji u djevojčica kojima je dijagnosticiran ADHD nego u kontrolnoj skupini (327). I kod poremećaja hranjenja je pronađena povezanost G (Val) alela s anoreksijom nervozom (395). U finskoj je populaciji pronađena veća frekvencija nosica A (Met) alela među alkoholičarima (N=123) tipa 1. u odnosu na opću populaciju (N=3140) (396). Povezanost A (Met) alela Val<sup>108/158</sup>Met polimorfizma gena *COMT* i bipolarnog poremećaja otkrivena je u bolesnika s brzo izmjenjujućim ciklusima bipolarnog poremećaja (397,398). Veći rizik za razvoj obuzeto-prisilnog poremećaja kod nositelja A (Met) alela potvrđen je u studiji koja je uključivala 73 pacijenta bijele rase (399). Različite dijagnoze, kao i manjak kontrolne skupine u ovom istraživanju, mogu biti razlogom utvrđenih razlika. Polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* može imati modulacijsku ulogu na kliničke simptome i utjecaj na pojedine fenotipove, odnosno na kliničke tipove unutar dijagnostičkih entiteta. kognitivne, odnosno neuropsihološke značajke ličnosti, kao i na određene endofenotipove: neurofiziološke, biokemijske, endokrinološke ili neuroanatomske (291).

Značajna razlika u distribuciji genotipa i alela s obzirom na Val<sup>108/158</sup>Met polimorfizam gena *COMT* nije pronađena niti nakon podjele ispitanika u tri skupine s obzirom na dijagnozu poremećaja ophođenja (intezitet delikventnog ponašanja) i to na skupinu adolescenata kod kojih nisu ispunjeni svi kriteriji za dijagnozu poremećaja ophođenja (parcijalni sindrom), na skupinu s blažim do srednje izraženim oblikom poremećaja ophođenja i skupinu adolescenata s težim

oblikom poremećaja ophođenja. Ovaj je rezultat očekivan, budući da su dosadašnje studije pokazale da je vjerojatnost da je jedan polimorfizam, kao što je *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met, povezan s bilo kojom kompliciranom psihijatrijskom dijagnozom vrlo mala (291). Takav je rezultat potvrđen i u shizofreniji, gdje kod 828 etnički homogenih ispitanika bijele rase hrvatskog porijekla potvrđeno da *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met nije povezan sa shizofrenijom (400), niti je kod 98 bolesnika europskog podrijetla utvrđena povezanost polimorfizma *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met s psihijatrijskim dijagnozama (401). Sukladno tome, nije pronađena razlika u raspodjeli genotipova *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met između nenasilnih shizofrenih pacijenata i kontrolne skupine (311).

Kod podjele ispitanika na one sa sudskom mjerom (tzv. sudski slučajevi) i na one bez sudske mjere (tzv. socijalni slučajevi), rezultati su pokazali da ne postoji značajna razlika u distribuciji genotipova ili alela s obzirom na polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena za *COMT*. Naši se rezultati ne slažu s teorijskim postavkama da je *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met polimorfizam povezan s disocijalnim obilježjima poremećaja ponašanja ovisno o postojanju psihopatskih obilježja (9), odnosno sa psihopatskim obilježjima instrumentalne agresivnosti, ili s reaktivnom (impulzivnom ili frustracijom izazvanom) agresivnošću (8,353). Intezitet poremećaja ophođenja je povezan s intezitetom psihopatskog, međutim, polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena za *COMT* nije u našem istraživanju povezan niti s emocionalnom tvrdoćom (faktor 2. – emocionalna bešćutnost u PCL-YV), niti s tipom odgojne mjere (sudski vs. socijalni slučajevi), niti s težinom materijalne štete, niti s posebno teškom ugrozom drugih osoba. Sukladno našim nalazima, polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* nije bio značajno povezan sa suicidalnošću bez obzira na dob (316,317). S druge strane, kod nekih dijagnostičkih kategorija polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena za *COMT* bio je značajno povezan sa suicidalnim ponašanjem. Tako je pokazano da u ispitanika s kroničnim alkoholizmom postoji značajnu povezanost između AA (Met/Met) genotipa i suicidalnog ponašanja (219), te suicidalnih pokušaja (219,402). Suprotno tom nalazu, nije pronađena razlika u raspodjeli alela i genotipa obzirom na polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* kad se ispitanike koji su pokušali suicid podijelilo po dijagnozama (305). Budući da je suicidalno ponašanje oblik agresije usmjerene prema sebi, pokazano je da je u shizofrenih bolesnika agresija prema van, ali i prema sebi usmjerena, evaluirana skalom cjeloživotne povijesti agresivnosti, značajno povezana s polimorfizmom Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* jer su nosioci AA (Met/Met) genotipa imali veći broj bodova agresivnosti, i to u ljestvicama

agresivnosti prema van i ljestvici agresivnosti usmjerene prema sebi, u odnosu na druga dva genotipa (339). U odnosu na GA (Val/Met) i AA (Met/Met) genotip, GG (Val/Val) genotip je vezan za veću aktivnost COMT enzima i sniženu razinu dopamina u prefrontalnom korteksu, a time, teorijski, i za veću sklonost impulzivnoj agresiji antisocijalnog tipa (9).

Rezultati našeg rada nisu potvrdili povezanost polimorfizma rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* sa suicidalnošću u adolescenata s poremećajem ophođenja. Međutim, u ovom istraživanju suicidalnost je bila jedina istraživana fenotipska oznaka ponašanja koja se nije mogla povezati s intezitetom dijagnoze poremećaja ophođenja. Suprotno tim podacima, ispitanici iz forenzičke populacije koji su pokušali suicid imali su veći broj bodova na skalama impulzivnosti, indirektno agresivnosti, verbalne agresivnosti i iritabilnosti, kao i psihopatije i izbjegavanja osjećaja monotonije, od onih ispitanika koji nisu pokušali suicid (108). Ovu nekonzistentnost moguće je tumačiti specifičnošću dobne skupine, u kojoj suicidalnost nije toliko obilježje nasilne agresivnosti ili hostilnosti, koliko je razvojno uvjetovano u smislu veće povezanosti autodestruktivnih manifestacija kod adolescenata s karakteristikom ovisnosti adolescenata (tjeskobom odvajanja) o roditeljima, skrbnicima, u odnosu na odrasle osobe. Osim toga, utvrđeno je da ne postoji značajna razlika niti u distribuciji genotipova ili alela s obzirom na polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT*, kada se ispitanici podijele s obzirom na to imaju li u anamnezi djelo s obilježjima pokušaja ubojstva, kao i s obzirom na to jesu li počinili ili nisu veću materijalnu štetu. Za razliku od ispitanika s poremećajem ophođenja, u forenzičkoj populaciji homicidalnih shizofrenih bolesnika (N=30, uglavnom muškarci) su AA (Met/Met) homozigoti bili češći nego u kontrolnoj skupini (46,7% vs. 21,0%), ili u nenasilnih shizofrenih bolesnika (311). Razlike u dijagnozi i težini kriminalnih djela mogu objasniti razliku u povezanosti ili nedostatku povezanosti polimorfizma Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* s različitim agresivnim, kriminalnim i nasilničkim ponašanjima među ispitanicima s psihičkim poremećajima. Pronađena je značajna povezanost agresivnog ponašanja u uzorku djece europskog podrijetla sa smetnjama ponašanja (po kriteriju 90 percentile podskale agresivnosti CBCL-a) i polimorfizma Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT*, međutim, tek u usporedbi frekvencije genotipova i alela s kontrolnom skupinom zdravih, nenasilnih odraslih osoba (353). Za razliku od tih rezultata, rezultati višestruke linearne regresije su u našoj studiji pokazali da ne postoji povezanost polimorfizma Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* niti s jednim fenotipom agresivnosti prikazanim kroz omjer zadanih značajki: unutar skale PCL-YV omjer psihopatskog i antisocijalnog (faktora skale

F1+F2/F3+F4), unutar skale AG-87 omjer manifestne i latentne agresivnosti (VM+FM/VL+FL), te unutar upitnika ponašanja u djetinjstvu CBCL omjeru bodova kod ispitanika na podskali agresivnosti i na podskali delikvencije. Koristeći isti psihometrijski instrument kao u istraživanju Hirate i sur. (353), u ovom radu bio je vidljiv samo blagi trend povezanosti tog polimorfizma i agresivnosti mjerene CBCL skalom, zatim faktora 3. antisocijalnog ponašanja iz PCL-YV, te značajke otvorene razdražljivosti iz domene iritabilnosti OAS-M, koji upućuje na potencijalnu povezanost s polimorfizmom rs4680 Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT*, no, te razlike nisu dosegnule razinu statističke značajnosti. Osim polimorfizma Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT*, kod djece i adolescenata (104 dječaka, 40 djevojčica) europskih korijena, pronađena je značajna povezanost agresije evaluirane ljestvicom agresivnosti iz CBCL skale, s drugim polimorfizmima na genu *COMT*, kao što su rs6269 i rs4818 (353). Treba istaknuti da je uzorak te studije bio heterogen po spolu i etnicitetu, no, ta je studija uključila kontrolnu skupinu zdravih odraslih osoba odgovarajućih socijalnim značajkama agresivne djece (353), dok je naša studija uključila isključivo etnički homogenu skupinu muških adolescenata s poremećajem ponašanja. Razlika među studijama jest i u činjenici da u našoj studiji nisu bili evaluirani i drugi polimorfizmi na genu *COMT*, pa nije bilo moguće istražiti i njihov utjecaj na disocijalno ponašanje u naših ispitanika. Naime, i drugi polimorfizmi na *COMT* genu mogu pridonijeti ekspresiji fenotipskih izražaja agresivnosti. Tako je utvrđena značajna povezanost polimorfizma rs4633 s ovisnošću o nagradi, polimorfizma rs737865 s reakcijom ljutnje i polimorfizma rs9332377 s iritabilnošću (316), dok je funkcionalni polimorfizam Ala72Ser gena *COMT* povezan s homicidnim ponašanjem u shizofreniji (403). Budući da ova studija nije istražila te druge polimorfizme na *COMT* genu, ne može se potvrditi jesu li ti polimorfizmi značajno povezani sa intenzitetom delikventnog ponašanja, tipom socijalno-odgojne mjere, vrstom kaznenog djela, postojanjem agitacije ili disocijalnog ponašanja u ispitanika s različitim intenzitetom poremećaja ophođenja.

Zloupotreba sredstava ovisnosti je povezana sa fenotipskim značajkama agresivnog ponašanja (402). Povezanost polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* sa zloupotrebom sredstava ovisnosti također je istražena (219,401,404). Kod 124 ispitanika bijele rase, koji su prijavili zloupotrebu sredstava ovisnosti tijekom života i kontrolne skupine od 226 ispitanika, nosioci homozigotnog GG (Val/Val) genotipa bili češći u skupini koja je zloupotrebila sredstva ovisnosti u odnosu na kontrolnu skupinu (405). Međutim, u hrvatskoj studiji koja je uključila puno veći broj ispitanika, te je s time smanjila mogućnost lažno pozitivnih rezultata, nije bilo

značajne povezanosti između polimorfizma rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* i kroničnog alkoholizma kod 690 kroničnih ovisnika o alkoholu i 580 zdravih kontrolnih ispitanika (219). S druge strane, nosioci GG (Val/Val) genotipa počeli su ranije zloupotrebljavati alkohola (219). Kako naše istraživanje nije uključilo kontrolne ispitanike, nego su ispitanici s poremećajem ophođenja bili uspoređeni prema određenim fenotipskim značajkama, to može biti objašnjenje za pronađene razlike. U našem istraživanju nije otkrivena povezanost polimorfizma Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* s bodovima depresivnosti, što je u skladu s podatkom iz literature gdje u longitudinalnom istraživanju ispitanika iz opće populacije nije utvrđena povezanost polimorfizma Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* s bilo kojim poremećajem iz skupine anksioznih i skupine poremećaja raspoloženja (406).

Podskupina mladeži agresivnog ponašanja koja pokazuje emocionalnu tvrdoću (a to je psihopatska značajka) pokazuje naročito teški obrazac agresivnog ponašanja i ranije je u kontaktu sa sudskim sustavom za mladež (353,407). Smatra se da su psihopatska obilježja unutar disocijalnog i antisocijalnog ponašanja ličnosti pod jakim genetskim utjecajem, na što upućuju i studije napravljene na blizancima (10,57,408). Nedostatak povezanosti polimorfizma Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* s ukupnim bodovima skale psihopatije PCL-YV, ili bodovima četiri podskale koje uključuju manipulativnost, emocionalnu bešćutnost, antisocijalno ponašanje i kriminalitet, s ukupnim bodovima skale agresivnosti AG-87, ili s bodovima pet podskala koje uključuju verbalnu manifestnu agresivnost, fizičku manifestnu agresivnost, indirektnu agresivnost, verbalnu latentnu agresivnost i fizičku latentnu agresivnost, utvrđen je u ovoj studiji. Polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* također nije bio značajno povezan niti s ukupnim bodovima skale otvorene agresivnosti OAS-M, niti s bodovima tri OAS-M domene (agresija, iritabilnost, suicidalnost), ili s ukupnim bodovima upitnika ponašanja u djetinjstvu CBCL, kao niti s dvije podskale (delikvencija, agresija). U skladu s našim rezultatima, polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* nije bio značajno povezan s graničnim ili antisocijalnim poremećajem ličnosti kod mlađih odraslih osoba (409). Za razliku od tih tipičnih simptoma i znakova agresivnosti (iritabilnost, agitacija, antisocijalno ponašanje, kriminalitet), polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* bio je povezan s obilježjima sindroma hiperaktivnosti/nepažnje koji se često tumače agresivnim, kao što su izraženi simptomi hipermotoričnosti-impulzivnosti, u uzorku od 576 adolescenata muškog spola u odnosu na 231 ispitanika kontrolne skupine bez simptoma hiperaktivnosti-impulzivnosti i nepažnje (323). U

ispitanika s ADHD-om su i AA (Met/Met) genotip i GG (Val/Val) genotipovi bili povezani s više agresivnosti (323,410). Osim toga, praćenjem više tisuća novorođene djece je utvrđeno da će među onima koja razviju simptome ADHD-a homozigoti za GG (Val/Val) genotip imati veći rizik za razvoj poremećaja ophođenja (oko 50% mladih s ADHD-om pokazuje simptome smetnji ponašanja, i antisocijalnog ponašanja) nego nositelji druga dva COMT genotipa (410). I dalje, postoje podatci koji su utvrdili kako je polimorfizam Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT* povezan s agresivnijim ponašanjem u populaciji oboljelih od shizofrenije (307,308,339), s hostilnošću kod shizofrenih bolesnika (304), s većom razinom nasilništva kod suicidalnih osoba (305), s obilježjem ličnosti traženja novih uzbuđenja kod žena (314), s agresivnošću, suicidalnošću i depresivnošću kod alkoholičara (234), suicidalnošću (315), razinom ljutnje kod suicidalnih s povijesti seksualnog zlostavljanja (309), i većom razinom neuroticizma kod mladih (403). U većini studija se A (Met) alel povezuje s višom razinom agresivnosti, iako postoje i suprotna istraživanja koja povezuju G (Val) alel s većom agresivnošću, kao što je otkriveno u shizofrenih bolesnika, gdje su GG (Val/Val) homozigoti bili agresivniji od AG (Met/Val) heterozigota (320). Taj je nalaz uputio na genetsku prednost heterozigotnog genotipa u agresiji kod shizofrenije (320). U tom je istraživanju agresija evaluirana pomoću OAS ljestvice, koja ocjenjuje agresiju kao privremeno stanje, što može objasniti drugačije rezultate od drugih studija koje nisu koristile tu skalu (234,339,304). Slijedeći razlog razlikama među studijama može biti uključenost muškaraca i žena u istraživane skupine. Na manjem broju ispitanika sa shizofrenijom nosioci AA (Met/Met) homozigotnog genotipa su pokazivali značajno višu razinu agresivnosti, višu razinu značajki traženja novih uzbuđenja i nižu razinu značajki izbjegavanja štetnih posljedica, što uobičajeno prati višu razinu agresivnosti, od druga dva COMT genotipa, korištenjem upitnika koji opisuje cijeloživotnu povijest agresivnog/disocijalnog ponašanja (337).

Rezultati logističke regresije su u našoj studiji pokazali da ne postoji povezanost između agitiranog ponašanja mjenjenog bodovima domene agresivnosti iz OAS-M (≥20 bodova) i polimorfizma Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT*, kada je model korigiran za utjecaj dijagnoze kao zbunjujuće varijable. Agitacija konceptualno ima sastavnicu hostilnosti, koja se kod shizofrenih ispitanika ocjenjuje parametrima izvedenim iz PANSS skale (411), instrumenta koji je manje prikladan za ocjenjivanje ponašajnih značajki u ispitanika s poremećajem ophođenja od OAS-M (242) i za očekivati je da značajka hostilnosti ima u nekoj mjeri različitu biosocijalnu pozadinu kod različitih dijagnoza (411). Kod shizofrenih pacijenata A (Met) alel nije bio povezan s brojem



bodova hostilnosti, međutim, homozigotni genotip AA (Met/Met) je bio značajno povezana s brojem bodova hostilnosti, jer su nosioci AA (Met/Met) homozigotnog genotipa imali veći broj bodova na skali hostilnosti od ostalih ispitanika (304). Budući da je ta studija (304) uključila samo sedam ispitanika s genotipom AA (Met/Met), taj nalaz je vrlo upitan jer može predstavljati lažno pozitivan nalaz. Hostilnost je izrazito kompleksna značajka ponašanja koja ne uključuje samo otvoreno izražavanje agresivnosti, već i teorijski kompliciranija emocionalno-bihevioralna stanja kao što je pasivna agresivnost (304). Dakle, taj nalaz, određen u vrlo malom uzorku, koji je uključio oba spola i bio izrazito etnički heterogen, se ne slaže s našim nalazom nepovezanosti agitacije i polimorfizma Val<sup>108/158</sup>Met gena *COMT*, moguće i zbog različitih dijagnostičkih kriterija agitacije i hostilnosti, različitih mentalnih poremećaja, te heterogenosti uzoraka. U nesuglasju s tim nalazom (304) postoji velik broj istraživanja koja nisu otkrila značajnu povezanost ovog polimorfizma i obilježja ličnosti (316,353,393).

Sumarno, naši su rezultati pokazali da je polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* značajno povezan samo sa značajkom iz domene agresije i to brojem bodova na dijelu OAS-M ljestvice napada na predmete, dok taj polimorfizam nije bio značajno povezan s poremećajem ophođenja i stupnjem tog poremećaja, intenzitetom delikventnog ponašanja, postojanjem sudski izrečene mjere, pokušajem ubojstva, činjenjem veće materijalne štete ili prisustvom agitacije, te određenim značajkama disocijalnog ponašanja, u ispitanika s raznim fenomenološkim oblicima poremećaja ophođenja. Pretpostavlja se da je utjecaj polimorfizma na jednom genu, na kompleksnu značajku ponašanja kao što je agresivnost, općenito mala i identifikacija povezanosti će biti od male praktične vrijednosti, posebice za primjenu terapijskih intervencija. Međutim, svaki doprinos shvaćanju rizika destruktivnog ponašanja temeljenim na određenim genskim varijacijama odabranih gena, na povezanost s obilježjima njihovog delikventnog, odnosno kriminalnog ponašanja, vodi boljem razumijevanju tog fenotipa, a time i u smjeru otkrivanja novih terapijskih strategija, vodeći računa o isprepletenost genskih i okolišnih čimbenika rizika za iskazivanje nasilničkog ponašanja (59,412,413,414,415).

## **6.9. PRAKTIČNA VRIJEDNOST REZULTATA ISTRAŽIVANJA**

Ovo istraživanje potvrdilo je pretpostavku da su određeni biološki/kognitivni parametri u značajnoj mjeri povezani sa psihosocijalnim fenotipovima kojima je zajedničko agresivno

ponašanje (416). Kod ispitanika koji su smješteni u domove za mladež sudskom mjerom postoji snižena aktivnost trombocitne MAO-B u odnosu na ispitanike koji su upućeni u domove bez sudske mjere. Bitna je fenotipska razlika agresivnosti između skupina sudskih slučajeva i socijalnih slučajeva ta, da je u skupini sudskih slučajeva uključena veća proporcija adolescenata s kriminalnim ponašanjem u cilju stjecanja materijalne koristi (zbog čega se najčešće donosi sudska mjera), u odnosu na skupinu socijalnih slučajeva. Pronađena značajno viša aktivnost trombocitne MAO-B postoji i kod agitiranih ispitanika u odnosu na neagitirane ispitanike. Rezultati upućuju da aktivnost trombocitne MAO-B kao biološki pokazatelj bolje korelira s fenotipskim značajkama agresivnog ponašanja od procjene stručnjaka glede odgovarajućeg tipa odgojne mjere, odnosno, da bi se mjerenjem lako dostupnog biološkog pokazatelja u krvi, aktivnosti trombocitne MAO-B, moglo koristiti kao jedan od čimbenika za izbor adekvatne odgojne mjere, dakle i programa tretmana. Verbalna agresija bi mogla biti značajka agresivnog ponašanja, koja je važna za distinkciju pretežito delikventnog ponašanja od pretežito kriminalnog ponašanja, odnosno mogla bi predstavljati izrazito obilježje delikventnog ponašanja s određenom biološkom podlogom, povezana sa značajkom subjektivne razdražljivosti u domeni iritabilnosti koja je karakterizirana s povišenom aktivnosti trombocitne MAO-B. Polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* značajno je povezan sa značajkom disocijalnog ponašanja „napad na predmete“. Destruktivni napad na predmete bi moglo biti još jedno izrazito razlikovno obilježje delikventnog ponašanja u odnosu na kriminalno, usmjereno prema nelegalnom stjecanju materijalne dobiti, sa značajnim utjecajem biološke podloge i moglo bi poslužiti kao bio-bihevioralni biljeg, među ostalim i kod izricanja odgojne mjere. Ti rezultati ipak doprinose boljem razumijevanju nasilničkog ponašanja u skupini koja je od velikog društvenog interesa, s rezultatima koji su približne značajnosti rijetkim istraživanjima genetske podloge agresivnosti u djece i mladeži (353), i koji su posebice vrijedni jer je uključena društvena skupina gotovo nedostupna istraživačima. Temeljeno na dobivenim rezultatima i trendovima bilo bi vrijedno u budućnosti nastaviti longitudinalno istraživanje daljnjeg delikventnog/kriminalnog ponašanja pojedinaca i biološke podloge takvog ponašanja.

## 7. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Glavno ograničenje ovog istraživanja je da uzorak predstavlja ekstremni fenotip agresivnosti u adolescentnoj populaciji, stoga je pred istraživačima ovakvih uzoraka teška zadaća da iskoriste psihometrijske instrumente na način da pokažu stvarnu razliku ponašajnih značajki među ispitanicima, koji su kao skupina na samom rubu normalne distribucije agresivnosti u općoj populaciji, posebice kada je riječ o samoprocjenskim skalama (jedna je takva u korištenoj bateriji testova). Treba naglasiti da je probir ispitanika, korisnika odgojnih domova, i uzorkovanje dostatno velikog broja ispitanika krajnje problematično radi legalnih i logističkih prepreka, kao i etičkih dilema. U tim okvirima ovo je istraživanje provedeno uz odgovarajuća odobrenja Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Stručnih i Upravnih vijeća odgojnih domova/domova za mladež i Ministarstva socijalne politike, uz potpunu suradnju i primjereno razumijevanje sudionika, te je bilo usklađeno s etičkim standardima postavljenim Helsinškom deklaracijom iz 1964. godine. Iz te perspektive se uzorak ispitanika dobivenih u ovom istraživanju može smatrati jedinstvenim u biološkim istraživanjima ove skupine mladeži. Zbog ekstremnog fenotipa za promatrana obilježja agresivnosti, poseban je nedostatak istraživanja nedostatak kontrolne skupine zdravih neagresivnih pojedinaca, u odnosu na koju su mnoga istraživanja agresivne mladeži i forenzičke populacije tek pokazala značajne razlike u biološkim pokazateljima, dok takve razlike nisu pronađena unutar same skupine agresivne mladeži ili forenzičkih i zatvorskih ispitanika. To može biti obrazloženje zašto nisu pronađene veće značajne razlike među istraživanim skupinama u određenim biomarkerima. Razumno je pretpostaviti da istraživana skupina adolescenata iz odgojnih ustanova, s raznim oblicima poremećaja ophođenja, u većoj mjeri daje uvid u podrijetlo agresivnosti koja se može pronaći u općoj populaciji, nego istraživanja agresivnosti u uzorku shizofrenih pojedinaca, koje se često istražuje. Iz dosadašnjih saznanja je razvidno također da se rezultati istraživanja biološke podloge agresivnog ponašanja kod muških ispitanika, gdje je to jače izraženo, ne mogu generalizirati i na skupinu adolescentica s agresivnim ponašanjima. U budućnosti bi trebalo za slično istraživanje uključiti zdravu kontrolnu skupinu ispitanika iste dobi, provesti istraživanja na ispitanicima, te, također, pratiti longitudinalno ove ispitanike, da se vide promjene u fenotipskim značajkama kroz vrijeme i njihova povezanost s biološkim pokazateljima.

## 8. ZAKLJUČCI

- 1) Ispitanici s poremećajem ophođenja, kao i oni s težim oblikom poremećaja ophođenja, imaju značajno veći broj bodova na skali depresivnosti (KADS-6), strukturiranom upitniku za ocjenu psihopatije PCL-YV, upitniku agresivnog ponašanja AG-87, ljestvici otvorene agresivnosti OAS-M (i to ukupnih bodova, kao i bodova OAS domena agresivnosti i iritabilnosti) i CBCL-u, u odnosu na ispitanike s parcijalnom dijagnozom ili u odnosu na ispitanike s blažim oblikom poremećaja ophođenja. Dob ispitanika i broj bodova na skali OAS-M, domena suicidalnost, nije se razlikovala između istraživanih skupina ispitanika.
- 2) Ispitanici s određenim oblicima poremećaja ophođenja, socijalni slučajevi, ili s prisutnom agitacijom, s naglašenim verbalnim napadima na druge i subjektivnom razdražljivosti, imaju značajno povišenu aktivnost trombocitne MAO-B prema vrijednostima MAO-B u trombocitima ispitanika koji nemaju izražene te simptome, znakove ili izrečenu sudsku mjeru.
- 3) Ispitanici kojima je izrečena sudska mjera imaju značajno sniženu aktivnost MAO-B prema socijalnim slučajevima, što upućuje da se snižena aktivnost trombocitne aktivnost MAO-B može koristiti kao periferni pokazatelj kriminalnog ponašanja.
- 4) Utvrđen je nedostatak značajne povezanosti polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena i fenotipskih značajki poremećaja ophođenja, upućujući da taj polimorfizam rs1799836 nema bitnu ulogu u nastanku poremećaja ophođenja, intezitetu delikventnog ponašanja, te da nije povezan s tipom socijalno-odgojne mjere, vrstom kaznenog djela, postojanjem agitacije ili disocijalnih simptoma.
- 5) Aktivnost trombocitne MAO-B nije promijenjena u nosioca alela A ili G polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena, što upućuje da polimorfizam rs1799836 *MAOB* gena nije povezan sa aktivnošću MAO-B u trombocitima.
- 6) Polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* značajno je povezan samo sa značajkom iz domene agresije i to brojem bodova na dijelu OAS-M ljestvice napada na predmete.

- 7) Nema značajne povezanosti između polimorfizma rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* i poremećaja ophođenja, stupnja tog poremećaja, postojanja sudski izrečene mjere, pokušaja ubojstva, činjenja veće materijalne štete ili prisustva agitacije, te određenih značajki disocijalnog ponašanja u ispitanika s različitim intezitetom simptoma i znakova poremećaja ophođenja.

## 9. SAŽETAK

Uvod: Sklonost nasilju, agresivno i nasilničko ponašanje, ali i psihopatske crte ličnosti često se javljaju u mladeži u odgojnim ustanovama. Neurobiološka podloga nasilništva i agresije veže se za poremećenu dopaminergičku neurotransmisiju, odnosno za određene komponente dopaminergičkog sustava (aktivnost enzima monoaminooksidaze tipa B /MAO-B/ i katehol-O-metiltransferaze /COMT/).

Cilj: Cilj studije bio je istražiti povezanost raspodjele genotipova/alela COMT Val<sup>108/158</sup>Met (polimorfizam rs4680) i A/G 13. introna gena za MAO-B (polimorfizam rs1799836), kao i promjene aktivnosti trombocitne MAO-B, s težinom poremećaja ophođenja prema DSM-IV kriterijima, s postojanjem ili nepostojanjem sudski izrečene mjere, s postojanjem ili nepostojanjem teškog delikta (pokušaja ubojstva, teže materijalne štete), kao i s drugim disocijalnim obilježjima.

Metode: Uključeno je 182 adolescenata muškog spola, podijeljenih prema dijagnozi poremećaja ophođenja na one s parcijalnim, blažim do srednjim i težim oblikom (prema DSM-IV), postojanju sudski izrečene mjere, pokušaju ubojstva, činjenju veće materijalne štete ili prisustvu agitacije. Dodatno su svi ispitanici podijeljeni prema težini simptoma određenih psihometrijskim ljestvicama.

Rezultati: Ispitanici s poremećajem ophođenja, kao i oni s težim oblikom poremećaja ophođenja, imali su značajno veći broj bodova na skali depresivnosti, psihopatije, agresivnog ponašanja, i otvorene agresivnosti u odnosu na ispitanike s parcijalnom dijagnozom ili u odnosu na ispitanike s blažim oblikom poremećaja ophođenja. Polimorfizam rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* bio je značajno povezan samo sa značajkom iz domene agresije i to brojem bodova podljestvice napada na predmete. Ispitanici s prisutnom agitacijom, s naglašenim verbalnim napadima na druge i subjektivnom razdražljivosti, imali su značajno povišenu aktivnost trombocitne MAO-B prema vrijednostima MAO-B u trombocitima ispitanika koji nemaju izražene te simptome. Aktivnost trombocitne MAO-B bila je značajno snižena kod ispitanika sa sudski izrečenom mjerom prema socijalnim slučajevima, no, nije bila promijenjena u nosioca alela A ili G polimorfizma rs1799836 *MAOB* gena. Utvrđeno je da nema značajne povezanosti polimorfizma

rs1799836 *MAOB* gena i fenotipskih značajki poremećaja ophođenja. Nije pronađena značajna povezanost između polimorfizma rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* i poremećaja ophođenja, stupnja tog poremećaja, postojanja sudski izrečene mjere, pokušaja ubojstva, činjenja veće materijalne štete ili prisustva agitacije, te određenih značajki disocijalnog ponašanja u ispitanika s različitim intezitetom simptoma i znakova poremećaja ophođenja.

Zaključak: Pronađena je značajna povezanost polimorfizma rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) gena *COMT* s napadima na predmete iz domene agresije, dok je aktivnost trombocitne MAO-B bila značajno povišena kod adolescenata s prisutnom agitacijom, s naglašenim verbalnim napadima na druge i subjektivnom razdražljivosti, a značajno snižena kod sudskih prema socijalnim slučajevima. Polimorfizam rs1799836 *MAOB* gena nema bitnu ulogu u nastanku poremećaja ophođenja, nije povezan s intezitetom delikventnog ponašanja, kao ni s tipom socijalno-odgojne mjere, vrstom kaznenog djela, postojanjem agitacije ili disocijalnih simptoma. Ti rezultati mogu ponuditi lako dostupne biomarkere agresivnosti i psihopatoloških karakteristika mladeži smještene u odgojnim ustanovama, u svrhu poboljšanja terapijskih strategija.

**Ključne riječi:** *poremećaj ophođenja, nasilništvo, odgojne ustanove, monoaminooksidaza tipa B, katehol-O-metiltransferaza*

## SUMMARY

Introduction: Propensity for violence, aggressive and hostile behaviour, as well as psychopathic personality traits are often seen in adolescents in juvenile correctional facilities. Neurobiological basis of hostility and aggression can be associated with altered function of the dopaminergic system and its components: enzymes monoamine oxidase type B /MAO-B/ and catechol-O-methyl transferase /COMT/).

Aim: The aim of the study was to determine the association between the distribution of the genotypes/alleles of the *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met (rs4680) and *MAOB* A/G intron 13 (rs1799836) polymorphism, as well as changes in platelet MAO-B activity, and the severity of conduct disorder, according to the DSM-IV criteria, the presence or absence of the court imposed measure, major criminal offense (homicide attempt, serious damage to property) and antisocial behaviour features.

Methods: The study included 182 male youth, divided into categories depending on the diagnosis of conduct disorder into those with partial, mild to moderate and severe form (based on DSM-IV), on the presence of the court imposed measure, on the homicide attempt, on the committing of serious damage to property and on the presence of agitation. Additionally all subjects were divided according to severity of symptoms assessed by the psychometric scales.

Results: Subjects with conduct disorder, as well as those with severe form of conduct disorder, had significantly higher scores on the scales measuring depression, psychopathy, aggressive behaviour, and overt aggression than subjects with partial diagnosis or subjects with mild form of conduct disorder. Polymorphism rs4680 (Val<sup>108/158</sup>Met) of the *COMT* gene was significantly associated only with score of just one subscale from the domain of aggression OAS-M (Overt Aggression Scale –Modified) - `aggression against objects`. Subjects with symptoms of agitation, pronounced verbal attacks on others, and subjective irritability, had significantly increased platelet MAO-B activity compared to platelet MAO-B values in subjects without these symptoms. Platelet MAO-B activity was significantly decreased in subjects with the court imposed measure compared to participants without court imposed measure (`social cases`), while it did not differ between carriers of the A or G alleles of rs1799836 polymorphism of the *MAOB*



gene. No significant associations were found between the polymorphism rs1799836 of the *MAOB* gene and phenotypic characteristics of conduct disorder. A lack of relationship between rs4680 polymorphism (Val<sup>108/158</sup>Met) of the *COMT* gene and conduct disorder, severity of this disorder, presence of court imposed measure, attempted murder, committing of severe material damage or presence of agitation, and particular characteristics of antisocial behaviour in adolescents with different degrees of symptoms intensity and signs of the conduct disorder was detected.

Conclusion: A significant association between *COMT* Val<sup>108/158</sup>Met (rs4680) and attacks on objects from the aggression domain was detected, while platelet MAO-B activity was significantly increased in adolescents with present agitation, pronounced verbal attacks on the others and subjective irritability, and significantly decreased in subjects with court imposed measure compared to social cases. Polymorphism rs1799836 of the *MAOB* gene does not play a significant role in development of conduct disorder or intensity of delinquent behaviour, and is not related to presence or absence of court imposed measures, kind of criminal act, presence of agitation or antisocial features. These results might offer easily available biomarkers for aggression and associated psychopathological traits in youths accommodated in juvenile correctional facilities, with the purpose of improving therapeutic strategies.

**Key words:** *conduct disorder, violence, correctional facilities, monoamine oxidase type B, catechol-O-methyltransferase*

## 10. POPIS LITERATURE

1. Wells K. Adolescents' attributions for delinquent behavior. *Personal Soc Psychology Bull.* 1980;6:63-67.
2. Ricijaš N. Atribuiranje vlastitog delikventnog ponašanja nisko rizičnih i visoko rizičnih maloljetnih delikvenata. *Krim Soc Int.* 2009;17:1-96.
3. Alm PO, Alm M, Humble K, Leppert J, Sörensen S, Lidberg L, Orelan L. Criminality and platelet monoamine oxidase activity in former juvenile delinquents as adults. *Acta Psychiatr Scand.* 1994;89:41-45.
4. Stalenheim EG, von Knorring L, Wide L. Serum levels of thyroid hormones as biological markers in a Swedish forensic psychiatric population. *Biol Psychiatry.* 1996;43:755-761.
5. Stalenheim EG, von Knorring L, Orelan L. Platelet MAO activity as a biological marker in a Swedish forensic psychiatric population. *Psychiatry Res.* 1997;69:79-87.
6. Stalenheim EG, Eriksson E, von Knorring L, Wide L. Testosteron as biological marker in psychopathy and alcoholism. *Psychiatry Res.* 1998;77:79-88.
7. Hare RD, Clark D, Grann M, Thornton D. Psychopathy and the predictive validity of the PCL-R: an international perspective. *Behav Sci Law.* 2000;18:623-645.
8. Blair RJ. The neurobiology of psychopathic traits in youths. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14:786-799.
9. Matthys W, Vanderschuren L, Schutter D. The neurobiology of oppositional defiant disorder and conduct disorder: Altered Functioning in three mental domains. *Develop Psychopatol.* 2013;25:193-207.
10. Viding E, Blair RJR, Moffit TE, Plomin R. Evidence for substantial genetic risk for psychopathy in 7 year-olds. *J Child Psychol Psychiatry.* 2005;46:592-597.

11. Poythress NG, Skeem JL, Lilienfeld SO. Associations among early abuse, dissociation and psychopathy in an offender sample. *J Abnormal Psychol.* 2006; 115:288-297.
12. Blair RJR, Mitchell D, Blair K. *The psychopath: Emotion and the brain.* Hoboken NJ: Wiley-Blackwell; 2005.
13. Andrews DA, Bonta J. *A psychology of criminal conduct.* Fourth edition. Dayton Ohio: LexisNexisGroup; 2006.
14. Hodgins S, Kratzer L, McNeil TF. Obstretic complications, parenting and risk of criminal behavior. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:746-752.
15. Staller J. Psychopharmacologic treatment of aggressive preschoolers: A chart review. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:131-135.
16. Podobnik J, Foller Podobnik I, Grgic N, Marcinko D, Pivac N. The effect of add-on treatment with quetiapine on measures of depression, aggression, irritability and suicidal tendencies in children and adolescents. *Psychopharmacology.* 2012; 220:639-641.
17. Williams SN. Bring in universal mental health checks in schools A national screening programme might be an equitable way to enable early identification of mental health problems and it could save money. *Brit Med J.* 2013;347:f5478.
18. Stallard P, Sayal K, Phillips R, Taylor JA, Spears M, Anderson R i sur. Classroom based cognitive behavioural therapy in reducing symptoms of depression in high risk adolescents: pragmatic cluster randomised controlled trial. *Brit Med J.* 2012; 345:e6058.
19. Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt T, Harrington H, Milne BJ, Poulton R. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psych.* 2003;60:709-717.
20. Scott S. Financial cost of social exclusion: follow up study of antisocial children into adulthood. *BMJ.* 2001;191-323.
21. Stein BD, Jaycox LH, Kataoka SH, Wong M, Tu W, Elliott MN i sur. A mental health intervention for schoolchildren exposed to violence: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:603-611.
22. Gould MS, Greenberg T, Velting DM, Shaffer D. Youth suicide risk and preventative interventions: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42:386-405.

23. Durlak JA, Wells A. Evaluation of indicated preventive intervention (secondary prevention) mental health programs for children and adolescents. *Am J Community Psychol.* 1998;26:775-802.
24. Friedli L, Parsonage M. Mental health promotion: building an economic case. Northern Ireland Association for Mental Health; 2007.
25. Lewis DO, Shanok SS, Lewis ML, Unger L, Goldman C. Conduct disorder and its synonyms: Diagnosis of dubious validity and usefulness. *Am J Psychiatry.* 1984;141:514.
26. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual for mental disorders. 4th ed. Washington DCA: PPI, 1994.
27. Međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija. Zagreb: Medicinska naklada, 1994.
28. Američka psihijatrijska udruga. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje: četvrto izdanje. Međunarodna verzija s MKB-10 šiframa. Jastrebarsko: Naklada Slap, 1994.
29. Podobnik J, Foller Podobnik I. Poremećaji ponašanja/Poremećaji s nasilničkim ponašanjem-suvremeni pristup. *Soc psihijat.* 2005;33:61-71.
30. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E (ur.). Weltgesundheitsorganisation: Internationale Klassifikation Psychischer Stoerungen, ICD-10 Kapitel V(F), Forschungskriterien. Verlag Hans Huber, 1994.
31. Kaplan HI, Sadock BI. Disruptive behaviour disorder. U: Kaplan HI, Sadock BJ (ur.). *Synopsis of Psychiatry*, 7<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994.
32. Lahey BB, Loeber R, Quay HC, Frick PJ, Grimm J. Oppositional defiant and conduct disorders: issues to be resolved for DSM-IV. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31(3):539-546
33. Nigg JT. Temperament and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry.* 2006;47:395-422.
34. Waldman I, Rhee D, Levy SH, Hay FDA. Causes of the overlap among symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Oppositional Defiant Disorder and Conduct Disorder. U: Levy F, Hay DA (ur.). East Sussex, UK: Attention, Genes and ADHD. Brunner-Routledge; 2001.
35. Lundy MS, Pfohl BM, Kuperman S. Adult criminality among formerly hospitalised psychiatric patientc. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1993;32:568.

36. Jakšić N, Čuržik D, Jakovljević M. Antisocijalni poremećaj ličnosti i psihopatija – pregled suvremenih spoznaja. *Soc psihijat.* 2012;40:57-68.
37. Podobnik J, Foller Podobnik I. Kontratransferni problemi u psihofarmakoterapiji djece i mladeži. *Soc psihijat.* 2006;34:183-189.
38. Eriksson E. Irritability similar to impulsivity. *International medical news (Hannover).* 2001;1:5.
39. Hohagen F, Winkelmann G, Rasse-Raeuchle H. Combination of behavior therapy with fluvoksamin in comparison with behavior therapy and placebo: results of multicentre study. *Brit J Psychiatry.* 1998;173:71-78.
40. Podobnik J, Foller Podobnik I. Uloga antidepresiva u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji. *Soc psihijat.* 2007;35:57-64.
41. Stewart JT, Myers WC, Burket RC, Lyles WB. A review of the farmakotherapy of aggression in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990;29:269-277.
42. Wilens TE, Biederman J, Brown S, Monuteaux M, Prince J, Spencer TJ. Patterns of psychopathology and dysfunction in clinically referred preschoolers. *J Dev Behav Pediatr.* 2002;23(Suppl 1):S31-36.
43. Zito JM, Safer DJ, dos Reis S, Gardner JF, BolesM, Lynch F. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA.* 2000;283(8):1025-1030.
44. Cesena M, Gonzalez-Heydrich J, Szigethy E, Kohlenberg TM, DeMaso DR. A case series of eight aggressive young children treated with risperidone. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2002;12:337-345.
45. Harmon RJ, Riggs PD. Clinical perspectives: Clonidine for posttraumatic stress disorder in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35:1247-1249.
46. DelBello M, Grcevich S. Phenomenology and epidemiology of childhood psychiatric disorders that may necessitate treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(Suppl 6):S12-29.
47. Findling RL, McNamara NK. Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents: clinical applications. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(Suppl 6):S30-44.

48. Greenhill LL, Jensen PS, Abikoff H, Blumer JL, Deveaugh-Geiss J, Fisher C i sur. Developing strategies for psychopharmacological studies in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:406-414.
49. Steinberg AG, Gadomski A, Wilson MD. Children's mental health: recommendations for research, practice and policy. *LDI Issue Brief*. 2000;5:1-4.
50. Bloomquist ML. Skills training for children with behaviour disorders. The Guilford Press, 1996.
51. National Institute of Mental Health and American Psychiatric Association. DSM-5 and RDoC: Shared interests, 2013; Press Release.
52. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. APPI, 2013.
53. Levy F. Child and adolescent changes to DSM-5. *Asian J Psychiatr*. 2014;11:87-92.
54. Rowe R, Maughan B, Moran P, Ford T, Briskman J, Goodman R. The role of callous and unemotional traits in the diagnosis of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;51:688-695.
55. Carroll BJ. Lessons for ICD-11 coming after DSM-5. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48:90-91.
56. Logan GD, Schachar RJ, Tannock R. Impulsivity and inhibitory control. *Psych Sci*. 1997;8:60-64.
57. Moffit TE. Genetic and environmental influences on antisocial behaviors: Evidence from behavioral genetic research. *Adv Genet*. 2005;55:41-104.
58. Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR, Lander ES. The mystery of missing heritability: genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2012;109(4):1193-1198.
59. Boutwell BB, Menarda S, Barnesb JC, Beaverc KM, Armstrong TA, Boisvert D. The role of gene–gene interaction in the prediction of criminal behavior. *Compr Psychiatry*. 2014;55(3):483-488.
60. Fabian JM. Neuropsychological and neurological correlates in violent and homicidal offenders: A legal and neuroscience perspective. *Aggress Violent Behav*. 2010;15:209-223.
61. Feigenson N. Brain imaging and courtroom evidence: On the admissibility and persuasiveness of fMRI. *Int J Law Context*. 2006;2:233-255.

62. Brennan P, Raine A. Biosocial bases of antisocial behavior: Psychophysiological, neurological, and cognitive factors. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 1997;17(6):589-604.
63. Cunningham M, Vigen M. Death row inmates' characteristics adjustment, and confinement: A critical review of the literature. *Behav Sci Law.* 2002;20:191-210.
64. Raine A. Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murderers. *Behav Sci Law.* 1998a;16:319-332.
65. Amen D, Stubblefield M, Carmichael B. Brain SPECT findings and aggressiveness. *Ann Clin Psychiatry* 1996;8:129-137.
66. Brower R, Price H. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: A critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71:720-726.
67. Raine A, Lencz T, Bihrlé S, Lacasse L, Colletti P. Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:119-127.
68. Volkow ND, Tancredib LR, Grant C, Gillespie H, Valentine A, Mullani N i sur. Brain glucose metabolism in violent psychiatric patients: A preliminary study. *Psychiatry Res.* 1995;61:243-253.
69. Krakoswki M, Czobor P. Violence in psychiatric patients: The role of psychosis, frontal lobe impairment, and ward turmoil. *Compr Psychiatry.* 1997;38:230-236.
70. Raine A, Buchsbaum M, LaCasse L. Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography. *Biol Psychiatry.* 1997;42:195-217.
71. Bufkin JL, Luttrell V. Neuroimaging studies of aggressive and violent behavior. Current findings and implications for criminology and criminal justice. *Trauma Violence Abuse.* 2005;6(2):176-191.
72. Raine A, Stoddard J, Bihrlé S, Buchsbaum M. Prefrontal glucose deficits in murderers lacking psychosocial deprivations. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 1998;11:1-7.
73. Elst L, Woermann FG, Lemieux L, Thompson P, Trimble M (2000) Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: A quantitative MRI study of the amygdala. *Brain.* 2000;123:234-243.

74. Gatzke-Copp L. Temporal lobe deficits in murderers J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001;13:486-491.
75. Hafner H, Boker W. Crimes of violence by mentally abnormal offenders: A psychiatric and epidemiological study in the Federal German Republic. Cambridge: Cambridge University Press; 1982.
76. Jennett B, MacMillan R. Epidemiology of closed head injury. BMJ. 1981;282:101-104.
77. Laasko M, Vaurio O, Koivisto E. Psychopathy and the posterior hippocampus. Behav Brain Res. 2001;118:187-193.
78. Laasko M, Gunning-Dixon F, Vaurio O, Repo-Tiihonen E. Prefrontal volumes in habitually violent subjects with antisocial personality disorder and type 2 alcoholism. Psychiatry Res. 2002;114:95-102.
79. Raine A. Biosocial studies of antisocial and violent behavior in children and adults: A review. J Abnorm Child Psychol. 2002;30(4):311-326.
80. Morgan A, Lilienfeld S. A meta-analytic review of the relation between antisocial Behavior and neuropsychological measures of executive function Clin Psychol Rev. 2000;20(1):113-136.
81. Yeudall L, Flor-Henry P. Lateralized neuropsychological impairments in depression and criminal psychopathology. Paper presented at the conference of the Psychiatric Association of Alberta, Calgary; 1975.
82. Stanford M, Houston R, Villemarette-Pittman N, Greve K. Premeditated aggression: Clinical assessment and cognitive psychophysiology. Pers Individ Dif. 2003;34:773-781.
83. Bryant T, Scott M, Golden C, Tori C. Neuropsychological deficits, learning disability and violent behavior. J Consult Clin Psychol. 1984;52:323-324.
84. Hart S, Forth A, Hare R. Performance of criminal psychopaths on selected neuropsychological tests. J Abnorm Psychol. 1990;99(4):374-379.
85. Lapierre, D, Braun C, Hodgins S. Ventral frontal deficits in psychopathy: Neuropsychological testing findings. Neuropsychologia. 1995;13(2):139-151.
86. Kiehl K, Smith A, Hare R. Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. Biol Psychiatry. 2001;50:677-684.



87. Raine A, Buchsbaum M. Violence, brain imaging, and neuropsychology. U: Stoff DM, Cairns RB (ur.). *Aggression and violence: Genetic, neurobiological, and biosocial perspectives*. Cambridge: Psychology Press. Taylor and Francis Group; 1996. str.195-217.
88. Moffitt T, Lynam D, Silva P. Neuropsychological tests predicting persistent male delinquency. *Criminology*. 1994;32(2):277-300.
89. Lynam D, Moffitt T, Stouthamer-Loeber M. Explaining the relation between IQ and delinquency: Class, race, test motivation, school failure, or self-control? *J Abnorm Psychol*. 1993;102(2):187-196.
90. Vitelli R. Prevalence of childhood conduct and attention-deficit hyperactivity disorders in adult maximum-security inmates. *Int J Offender Ther Comp Criminol*. 1996;40(4):263-271.
91. Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up: I Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(10):937-947.
92. Jensen PS, Youngstrom EA, Steiner H. Consensus report on impulsive aggression as a symptom across diagnostic categories in child psychiatry: implications for medication studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:309-322.
93. Weinschenker N, Siegel A. Bimodal classification of aggression: affective defense and predatory attack. *Aggress Violent Behav*. 2002;7:237-250.
94. Sugden S, Kile S, Hendren R. Neurodevelopmental pathways to aggression: a model to understand and target treatment in youth. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18:302-317.
95. Calvete E, Cardenoso O. Gender differences in cognitive vulnerability to depression and behavior problems in adolescents. *J Abnorm Child Psychol*. 2005;33(2):179-192.
96. Chamorroa J, Bernardia S, Potenza MN, Grante J, Marsha R, Wanga S i sur. Impulsivity in the general population: A national study. *J Psychiatr Res*. 2012;46(8):994-1001.
97. Williams RB, Marchuk DA, Gadde KM, Barefoot JC, Grichnik K, Helms MJ i sur. Serotonin-related gene polymorphisms and central nervous system serotonin function. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28(3):533-541.
98. Parsey RV, Oquendo MA, Simpson NR, Ogden RT, Van HR, Arango V i sur. Effects of sex, age, and aggressive traits in man on brain serotonin 5-HT1A receptor binding potential measured by PET using [C-11]WAY-100635. *Brain Res*. 2002;954(2):173-182.

99. Else-Quest NM, Hyde JS, Goldsmith HH, Van Hulle CA. Gender differences in temperament: a metaanalysis. *Psychological Bulletin*. 2006;132(1):33-72.
100. Casey BJ, Jones RM. Neurobiology of the adolescent brain and behavior: implications for substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(12):1189-1201.
101. Romer D, Hennessy M. A biosocial-affect model of adolescent sensation seeking: the role of affect evaluation and peer-group influence in adolescent drug use. *Prev Sci*. 2007;8(2):89-101.
102. Lahey BB, Van Hulle CA, Singh AL, Waldman ID, Rathouz PJ. Higher-order genetic and environmental structure of prevalent forms of child and adolescent psychopathology. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(2):181-189.
103. Leon AC, Marzuk PM, Portera L. More reliable outcome measures can reduce sample size requirements. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(10):867-871.
104. Krishnan-Sarin S, Reynolds B, Duhig AM, Smith A, Liss T, McFetridge A et al. Behavioral impulsivity predicts treatment outcome in a smoking cessation program for adolescent smokers. *Drug Alcohol Depend*. 2007;88(1):79-82.
105. Zouk H, Tousignant M, Seguin M, Lesage A, Turecki G. Characterization of impulsivity in suicide completers: clinical, behavioral and psychosocial dimensions. *J Affect Disord*. 2006;92(2-3):195-204.
106. Guillem E, Pelissolo A, Notides C, Lepine JP. Relationship between attempted suicide, serum cholesterol level and novelty seeking in psychiatric in-patients. *Psychiatry Res*. 2002;112:83-88.
107. Nery FG, Hatch JP, Nicoletti MA, Monkul ES, Najt P, Matsuo K i sur. Temperament and character traits in major depressive disorder: influence of mood state and recurrence of episodes. *Depress Anxiety*. 2009;26:382-388.
108. Stålenheim EG. Relationships between attempted suicide, temperamental vulnerability, and violent criminality in a Swedish forensic psychiatric population. *Eur Psychiatry*. 2001;16:86-94.
109. Marčinko D. Poremećaji osobnosti i suicidalno ponašanje. U: Marčinko D i sur. *Suicidologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str.113-115.
110. af Klinteberg B, Johansson SE, Gacono C, Alm PO. Projective risk variables in early adolescence and subsequent disinhibitory psychopathology. *Int J Law Psychiatry*. 2008;31:210-218.

111. Gacono CB. Object relations, defensive operations, and affective states in narcissistic, borderline, and antisocial personality disorder. *J Pers Assess* 1992;59:32-49.
112. Smith AM. A Rorschach comparison of psychopathic and non-psychopathic conduct disordered adolescents. *J Clin Psychol.* 1997;53: 289-300.
113. Loeber R, Stouthamer-Loeber M. Development of juvenile aggression and violence: Some common misconceptions and controversies. *Am Psychol.* 1989;53:242-259.
114. Marčinko D, Rudan V. Narcistični poremećaj ličnosti i njegova dijagnostička opravdanost. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
115. Kernberg OF. The Almost Untreatable Narcissistic Patient. *J Am Psychoanal Assoc.* 2007;55:503-539.
116. Winnicott DW. The psychology of separation. U: Deprivation and delinquency. Tavistock Publications; 1984.
117. Lachkar J. How to Talk to a Narcissist. New York: Routledge; 2008.
118. Gehrie MJ. From archaic narcissism to empathy for the self: The evolution of new capacities in psychoanalysis. *J Am Psychoanal Assoc.* 2011;59(2):313-334.
119. Houston R. Neurobiological correlates and clinical implications of aggressive subtypes. *J Forensic Neuropsychol.* 2003;3(4):67-87.
120. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). Alcohol and health: Seventh special report to Congress, 1990.
121. Dolan S, Bechara A, Nathan P. Executive dysfunction as a risk marker for substance abuse: The role of impulsive personality traits. *Behav Sci Law.* 2008;26:799-822.
122. Witzel J, Walter M, Bogerts B, Northoff G. Neurophilosophical perspectives of neuroimaging in forensic psychiatry- Giving way to a paradigm shift? *Behav Sci Law.* 2008;26:113-130.
123. Heide K, Solomon E. Biology, childhood trauma, and murder: Rethinking justice. *Int J Law Psychiatry.* 2006;29:220-233.
124. Widom C. Does violence beget violence? *Psychol Bull.* 1989; 106(11):3-28.
125. Moriarty JC. Flickering admissibility: Neuroimaging evidence in the U.S. courts. *Behav Sci Law.* 2008;26:29-49.

126. Fabian J. Mitigating murder at capital sentencing: An empirical and practical psycho-legal strategy. *J Forensic Psychol Pract.* 2009;9(1):1-34.
127. Gurley J, Marcus D. The effects of neuroimaging and brain injury on insanity defenses. *Behav Sci Law.* 2008;26:85-97.
128. Sapolsky R. The frontal cortex and the criminal justice system. *Proc R Soc A.* 2004;1787-1796.
129. Raine A. Annotation: The role of prefrontal deficits, low autonomic arousal, and early health factors in the development of antisocial and aggressive behavior in children. *J Child Psychol Psychiatry.* 2002;43(4):417-434.
130. Cvetko B. Zakon o sudovima za mladež i primjena Zakona o zaštiti osoba s duševnim smetnjama prema maloljetnim počiniteljima kaznenih djela. U: Goreta M, Jukić V, Turković K (ur.). Zagreb: Psihijatrija i zakon; 1998. str.49-60.
131. Stone MH. Violent crimes and their relationship to personality disorders. *Personal Ment Health.* 2007;1:138-153.
132. Hellman DS, Blackman N. Enuresis, fire setting and cruelty to animals: A triad predictive of adult crime. *Am J Psychiat;* 1966;122:1431-35.
133. Hare RD. *Without conscience: The disturbing world of the psychopaths among us.* New York: Pocket Books, 1993.
134. Stone MH. Serial sexual homicide: Biological, psychological, and sociological aspects. *J Personality Disorders.* 2001;15(1):1-18.
135. Stone MH. The personalities of murderers: The importance of psychopathy and sadism. U: Skodol AE (ur.). *Psychopathology and violent crime;* 1998. str.29–52.
136. Stone MH, Butler J, Young K. *Sadistic personality disorder.* New York: Oxford Textbook of Psychopathology; 2007.
137. Hemphill JF, Templeman R, Wong S, Hare RD. Psychopathy and crime: Recidivism and criminal careers. U: Cooke DJ, Forth AE, Hare RD (ur.). *Psychopathy: Theory, research and implications for society.* Springer Netherlands; 1998. str.375–399.
138. Marčinko D. Postavljanje dijagnoze, nova klasifikacija (DSM-5), evolucijsko objašnjenje, prognostički faktori i terapija poremećaja ličnosti. U: Marčinko D, Miro Jakovljević, Vlasta Rudan i sur (ur.). *Poremećaji ličnosti: stvarni ljudi, stvarni problemi,* Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str.1-31.

139. Ripoll LH. Clinical psychopharmacology of borderline personality disorder: an update on the available evidence in light of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25:52-58.
140. Bandelow B, Schmahl C, Falkai P, Wedekind D. Borderline personality disorder: a dysregulation of the endogenous opioid system? *Psychol Rev*. 2010;117:623-36.
141. Bartz J, Simeon D, Hamilton H. Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2011;6:556-63.
142. Bertsch K, Gamer M, Schmidt B. Oxytocin and reduction of social threat hypersensitivity in women with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1169-1177.
143. Marčinko D. Mentalizacija: od nasilja do dijaloga. U: Rudan V, Marčinko D (ur.). *Od nasilja do dijaloga*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. str.11-28.
144. Joh TH, Hwang O. Dopamine beta-hydroxylase: biochemistry and molecular biology. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;493:342-350.
145. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia AS, Mcnamara JO, Williams SM (ur.). *Neuroscience*. Third edition. Sunderland Massachusetts: Sinauer Associates; 2004.
146. Broadley KJ. The vascular effects of trace amines and amphetamines. *Pharmacol Ther*. 2010;125(3):363-375.
147. McCann UD, Throne D, Hall M, Popp K, Avery W, Sing H i sur. The Effects of L-dihydroxyphenylalanine on Alertness and Mood in Alpha-methyl-para-tyrosine-treated Healthy Humans. Further Evidence for the Role of Catecholamines in Arousal and Anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1995;13(1):41-52.
148. Lenders JW, Eisenhofer G, Abeling NG, Berger W, Murphy DL, Konings CH i sur. Specific genetic deficiencies of the A and B isoenzymes of monoamine oxidase are characterized by distinct neurochemical and clinical phenotypes. *J Clin Invest*. 1996;97:1010-1019.
149. Brunner HG. MAOA deficiency and abnormal behaviour: perspectives on an association. U: Bock GR, Goode JA (ur.) *Genetics of criminal and antisocial behaviour*. Chichester: Wiley; 1996. str.155-167.
150. Robertson D, Flattem N, Tellioglu T, Carson R, Garland E, Shannon JR i sur. Familial orthostatic tachycardia due to norepinephrine transporter deficiency. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;940:527-543.

151. Kuhar MJ, Couceyro PR, Lambert PD.  $\alpha$ - and  $\beta$ -Adrenergic Receptors. U: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD (ur.). Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th edition. American Society for Neurochemistry. Lippincott-Raven; 1999.
152. Chen-Izu Y, Xiao RP, Izu LT, Cheng H, Kuschel M, Spurgeon H i sur. G(i)-dependent localization of beta(2)-adrenergic receptor signaling to L-type Ca(2+) channels. *Biophys J.* 2000;79(5):2547-2556.
153. Binder MD, Hirokawa N, Windhorst (ur.). *Encyclopedia of Neuroscience.* Heidelberg:Springer; 2008.
154. Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M. Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol Rev.* 2009;89:535-560.
155. Haller J, Makara G, Kruk MR. Catecholaminergic Involvement in the Control of Aggression: Hormones, the Peripheral Sympathetic, and Central Noradrenergic Systems. *Neurosci Biobehav Rev.* 1998;22(1):85-97.
156. Kiem, DT, Bartha L, Makara GB. The possible role of androgenic hormones in maturation of alpha-2-adrenergic mechanisms in the rat. *J. Neuroendocrinol.* 1990;2:523-529.
157. Coccaro EF, Lawrance T, Trestman R, Gabriel S, Klar HM, Siever LJ. Growth hormone responses to intravenous clonidine challenge correlate with behavioral irritability in psychiatric patients and healthy volunteers. *Psychiatry Res.* 1991; 39:129-139.
158. Haller J. Alpha-2 adrenoceptor blockade and the response to intruder aggression in Long–Evans rats. *Physiol Behav.* 1995;58:101-106.
159. Haller J. Catecholamine stimulation and the response to behavioral challenge in Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1995;51:789-794.
160. Haller J, Barna I, Kovacs JL. Alpha-2 adrenoceptor blockade, pituitary hormones and agonistic interactions in rats. *Psychopharmacol.* 1994;115:478-484.
161. Lader, M. Beta-adrenoceptor antagonists in neuropsychiatry: an update. *J Clin Psychiatry.* 1988;49:213-223.
162. Wise RA, Rompre PP. Brain dopamine and reward. *Ann Rev Psychology.* 1989;40:191-225.
163. Volavka J, Bilder R, Nolan K. Catecholamines and aggression –the role of COMT and MAO polymorphism. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1036:393-398.

164. Azmitia EC, Whitaker-Azmitia PM. Development and adult plasticity of serotonergic neurons and their target cells. U: Baumgarten HG, Gothert M (ur.) Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS. New York: Springer; 1997. str.1-39.
165. Staner L, Mendlewicz J. Heredity and role of serotonin in aggressive impulsive behavior. *Encephale*. 1998;24:355-364.
166. Walther DJ, Bader M. A unique central thryptophan hydroxylase isoform: *BiochemicPharmacol*. 2003;66(9):1673-1680.
167. Bortolato M, Pivac N, Muck Seler D, Nikolac Perković M, Pessia M, Di Giovanni G. The Role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience*. 2013;236:160-185.
168. Brand T, Anderson GM. The Measurement of Platelet-Poor Plasma Serotonin: A Systematic Review of Prior Reports and Recommendations for Improved Analysis. *Clin Chem*. 2011;57(10):1376-1386.
169. Yubero-Lahoz S, Robledo P, Farre M, de laTorre R. Platelet SERT as a peripheral biomarker of serotonergic neurotransmission in the central nervous system. *Curr Med Chem*. 2013;20:1382-1396.
170. Muck-Seler D, Pivac N. Serotonin: an overview. *Period Biol*. 2011;113:29-41.
171. Hervig TA, Farstad M, Vollset SE. Endogenous serotonin in human blood platelets –factors that may influence reference values. *Platelets*. 1996;7:47-52.
172. Pivac N, Mück-Šeler D, Mustapić M, Nenadić-Šviglin K, Kozarić-Kovačić D Platelet serotonin concentration in alcoholic subjects. *Life Sci*. 2004; 76(5): 521-531.
173. Faccidomo S, Bannai M, Miczek KA. Escalated aggression after alcohol drinking in male mice: dorsal raphe and prefrontal cortex serotonin and 5-HT1B receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:2888-2899.
174. Witte AV, Floel A, Stein P, Savli M, Mien LK, Wadsak W i sur. Aggression is related to frontal serotonin-1A receptor distribution as revealed by PET in healthy subjects. *Hum Brain Mapp*. 2009;30:2558–2570.
175. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Sheline YI, Berman ME, Csernansky JG. Impulsive aggression in personality disorder correlates with platelet 5- HT2A receptor binding. *Neuropsychopharmacology*. 1997;16:211-216.

176. Burt SA, Mikolaiewski AJ. Preliminary evidence that specific candidate genes are associated with adolescent-onset antisocial behavior. *Aggress Behav.* 2008;34:437-445.
177. Lesch KP, Merschedorf U. Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective. *Behav Sci Law.* 2000;18:581-604.
178. Harro J, Merenäkk L, Nordquist N, Konstabel K, Comasco E, Oreland L. Personality and the serotonin transporter gene: Associations in a longitudinal population-based study. *Biol Psychol.* 2009;81(1):9-13.
179. Asberg M. Neurotransmitters and suicidal behavior: the evidence from cerebrospinal fluid studies. *Ann NY Acad Sci.* 1997;836:158-181.
180. Dolan M, Anderson IM, Deakin JF. Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders. *Br J Psychiatry.* 2001;178:352-359.
181. Zhou J, Wang X, Li L, Cao X, Xu L, Sun Y. Plasma serotonin levels in young violent offenders: Aggressive responding and personality correlates. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* 2006;30:1435-1441.
182. Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Mustapic M, Dezeljin M, Borovecki A, Grubišić-Ilic M i sur. Platelet serotonin in combat related posttraumatic stress disorder with psychotic symptoms. *J Affect Disord.* 2006;91(1-3):223-227.
183. Goveas JS. Platelet serotonin content correlates inversely with life history of aggression in personality-disordered subjects. *Psychiatry Res.* 2004;126(1):23-32.
184. Marčinko D, Pivac N, Martinac M, Jakovljević M, Mihaljević-Peješ A, Muck-Šeler D. Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with first episode of psychosis. *Psychiatry Res.* 2007;150:105-108.
185. Shih JC. Cloning, After Cloning, Knock-out Mice, and Physiological Functions of MAO A and B. *Neuro Toxicology.* 2004;25:21-30.
186. Binda C, Hubálek F, Li M, Herzig Y, Sterling J, Edmondson DE, Mattevi A. Crystal structures of monoamine oxidase B in complex with four inhibitors of the N-propargylaminoindan class. *J Med Chem.* 2004;47(7):1767-1774.
187. Oreland L, Hallman J, Damberg M. Platelet MAO and personality-function and dysfunction. *Curr Med Chem.* 2004;2007-2016.



188. Grimsby J, Chen K, Wang LJ, Lan NC, Shih JC. Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon–intron organization. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1991;88:3637-3641.
189. Chen K, Wu HF, Shih JC. The deduced amino acid sequences of human platelet and frontal cortex monoamino oxidase B are identical. *J Neurochem.* 1993;61:187-190.
190. Chen K, Shih JC. Monoamine oxidase A and B; structure, function and behaviour. *Adv Pharmacol.* 1998;42:292-296.
191. Wu HF, Chen K, Shih JC. Site-directed mutagenesis of monoamine oxidase A and B: role of cysteines. *Mol Pharmacol.* 1993;43(6):888-893.
192. Geha RM, Chen K, Wouters J, Ooms F, Shih JC. Analysis of conserved active site residues in monoamine oxidase A and B and their three-dimensional molecular modeling. *J Biol Chem.* 2002;277(19):17209-17216.
193. Rebrin I, Geha RM, Chen K, Shih JC. Effects of carboxyl-terminal truncations on the activity and solubility of human monoamine oxidase B. *J Biol Chem* 2001;276(31):499-505.
194. Shih JC, Chen K. Regulation of MAO-A and MAO-B gene expression. *Curr Med Chem.* 2004;11(15):1995–2005.
195. Kalgutkar AS, Dalvie DK, Castagnoli N, Taylor TJ. Interactions of nitrogen-containing xenobiotics with monoamine oxidase (MAO) isozymes A and B: SAR studies on MAO substrates and inhibitors. *Chem Res Toxicol.* 2001;14(9):1139-1162.
196. Bortolato M, Shih JC. Behavioral outcomes of monoamine oxidase deficiency: preclinical and clinical evidence. *Int Rev Neurobiol.* 2011;100:13-42.
197. Fisar Z. Drugs related to monoamine oxidase activity. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;69:112-124.
198. Orelan L. Platelet MAO, personality and alcoholism: the rise, fall and resurrection. *Neurotoxicology.* 2004;25:79-89.
199. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, Sagrati S, Hussey D, Garcia A i sur. Elevated monoamine oxidase A levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psych.* 2006;63(11):1209-1216.
200. Pivac N, Knežević J, Kozarić-Kovačić D, Deželjin M, Mustapić M, Rak D i sur. Monoamine oxidase (MAO) intron 13 polymorphism and platelet MAO-B activity in combat related posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord.* 2007;103:131-138.

201. Svob Strac D, Kovacic Petrovic K, Nikolac Perkovic M, Umolac D, Nedic Erjavec G, Pivac N. Platelet monoamine oxidase type B, MAOB intron 13 and MAOA-uVNTR polymorphism and symptoms of posttraumatic stress disorder. *Stress*. 2016;19(4):362-373.
202. Riederer P, Lachenmayer L, Laux G, Lachenmayer L. Clinical applications of MAO-inhibitors. *Curr Med Chem*. 2004;11(15):2033-2043.
203. Alia-Klein N, Goldstein RZ, Kriplani A, Logan J, Tomasi D, Williams B i sur. Brain monoamine oxidase A activity predicts trait aggression. *J Neurosci*. 2008;28:5099-5104.
204. Jahng JW, Houpt TA, Wessel TC, Chen K, Shih JC, Joh TH. Localization of monoamine oxidase A and B mRNA in the rat brain by in situ hybridization. *Synapse*. 1997;25(1):30-36.
205. Nicotra A. Monoamine oxidase expression during development and aging. *Neurotoxicology*. 2004;25:155-165.
206. Fowler CJ, Ekstedt B, Egashira T, Kinemuchi H, Oreland L. The interaction between human platelet monoamine oxidase, its monoamine substrates and oxygen. *Biochem Pharmacol*;1979;8:3063-3068.
207. Linde K, Kriston L, Rücker G, Jamil S, Schumann I, Meissner K i sur. Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2015;13(1):69-79.
208. Riederer P, Laux G. MAO-inhibitors in Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol*. 2011;20(1):1-17.
209. Saura J, Luque JM, Cesura AM, Da Prada M, Chan-Palay V, Huber G i sur. Increased monoamine oxidase B activity in plaque-associated astrocytes of Alzheimer brains revealed by quantitative enzyme radioautography. *Neuroscience*. 1994;62(1):15-30.
210. Sofuoglu S, Dogan P, Kose K, Esel E, Basturk M, Oguz H i sur. Changes in platelet monoamine oxidase and plasma dopamine beta-hydroxylase activities in lithium-treated bipolar patients. *Psychiatry Res*. 1995;29(59):165-170.
211. Youdim MBH, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:295-309.
212. Gotovac K, Nikolac Perkovic M, Pivac N, Borovecki F. Biomarkers of aggression in dementia. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;69:125-130.

213. Khalil AA, Steyn S, Castagnoli JR. Isolation and characterization of a monoamine oxidase inhibitor from tobacco leaves. *Chem Res Toxicol.* 2000;13:31-35.
214. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, MacGregor R i sur. Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 1996;93(24):14065-14069.
215. Volkow ND, Fowler JS, Ding YS. Imaging the neurochemistry of nicotine actions: Studies with positron emission tomography. *Nicotine Tob Res.* 1999;1(Suppl 2):S127-322.
216. Fowler JS, Wang GJ, Volkow ND, Franceschi D, Logan J, Pappas N i sur. Smoking a single cigarette does not produce a measurable reduction in brain MAO B in non-smokers. *Nicotine Tob Res.* 1999;1(4):325-329.
217. Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Volkow N. Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology.* 2003;24:75–82.
218. Pivac N, Knezevic J, Mustapic M, Dezeljin M, Muck-Seler D, Kozaric-Kovacic D, Baliija M i sur. The lack of association between monoamine oxidase (MAO) intron 13 polymorphism and platelet MAO activity among men. *Life Sci.* 2006;79:45-49.
219. Nedic Erjavec G, Nenadic Sviglin K, Nikolac Perkovic M, Muck-Seler D, Jovanovic T, Pivac N. Association of gene polymorphisms encoding dopaminergic system components and platelet MAO-B activity with alcohol dependence and alcohol dependence-related phenotypes. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;54:321-327.
220. Propping P, Ray ER, Friedl W, Beckman H. Platelet monoamine oxidase in healthy subjects: The biochemical high-risk paradigm. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1981;230(3):209-219.
221. Oreland L, Gottfries CG. Platelet and brain monoamine oxidase in aging and in dementia of Alzheimer's type. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr.* 1986;10:533-540.
222. Murphy DL. Clinical, genetic, hormonal and drug influences on the activity of human platelet monoamine oxidase. U: Ciba Foundation Symposium. *Monoamine oxidase and its inhibition.* Elsevier/Excerpta; 1976. str.341-351.
223. Nagatsu T, Sawada M. Molecular mechanism of the relation of monoamine oxidase B and its inhibitors to Parkinson's disease: possible implications of glial cells. *J. Neural Transm Suppl.* 2006;71:53-65.

224. Godar SC, Fite PJ, McFarlin KM, Bortolato M. The role of monoamine oxidase A in aggression: current translational developments and future challenges. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;69:90-100.
225. Oreland L, Garpenstrand H, Damberg M, Alm PO, Thorell LH, af Klinteberg B i sur. The correlation between platelet MAO activity and personality—the effect of smoking and possible mechanisms behind the correlation. *Neurobiology*. 1999;7: 191-203.
226. Oreland ML, Nilsson K, Damberg M, Hallman J. Monoamine oxidases - activities, genotypes and the shaping of behaviour. *J Neural Transm*. 2007;114:817-822.
227. Harro J, Fischer K, Vansteelandt S, Harro M. Both low and high activities of platelet monoamine oxidase increase the probability of becoming a smoker. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:65-69.
228. Wiberg A, Gottfries CG, Oreland L. Low platelet monoamine oxidase activity in human alcoholics. *Med Biol*. 1997;55:181-186.
229. Oreland L. The activity of human brain and thrombocyte monoamine oxidase (MAO) in relation to various psychiatric disorders. MAO activity in some disease states. U: Singer T, von Korff R, Murphy D (ur.). *Monoamine oxidase; structure, function and altered functions*. Academic Press; 1979. str. 379-387.
230. Oreland L. Psychopathy, platelet MAO activity and criminality among former juvenile delinquents. *Acta Psychiatr Scand*. 1996;94:105-111.
231. Ruchkin VV, Kuposov RA, af Klinteberg B, Oreland L, Grigorenko EL. Platelet MAO-B, personality, and psychopathology. *J Abnorm Psychol*. 2005;114:477-482.
232. Kiive E, Fischer K, Harro M, Harro J. Platelet MAO activity and association with adolescent inattention and hyperactive behavior: A projective longitudinal study. *Person Ind Differ*. 2007;43:155-166.
233. Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Hervás A, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X i sur. Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB. *Mol Psychiatry*. 2009;14:71-85.
234. Nedić G, Pivac N, Kocijan Hercigonja D, Jovančević M, Dodig Curkovic K, Muck Seler D. Platelet monoamine oxidase activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*. 2010;175(3):252-255.

235. af Klinteberg B, Oreland L. Hyperactive and aggressive behaviors in childhood as related to low platelet monoamine oxidase (MAO) activity at adult age: a longitudinal study of male subjects. *Person Ind Differ.* 1995;19:373-383.
236. Lujic C, Reuter M, Netter P. Psychobiological theories of smoking and smoking motivation. *Eur Psychol.* 2005;10:1-24.
237. Skondras M, Markianos M, Botsis A, Bistolaki E, Christodoulou G. Platelet MAO activity and psychiatric correlation in male violent offenders imprisoned for homicide or other violent acts. *Eur Arch Psychiat Neurosci.* 2004;254:380-386.
238. Stalenheim EG. Karolinska scales of personality in a forensic psychiatric population: stability over time and between situations. *Nordic J Psychiatry.* 1997; 51:379-384.
239. Schalling D, Asberg M, Edman G, Oreland L. Markers for vulnerability to psychopathology: temperament traits associated with platelet MAO activity. *Acta Psychiatr Scand.* 1987;76:172-182.
240. LeMarquand D, Hoaken PNS, Benkelfat C, Pihl RO. Biochemical factors in aggression and violence. U: Kurtz L (ur.). *Encyclopedia of violence, Peace & Conflict.* 2008;1:174-188.
241. Verkes RI, van der Mast RC, Kerkhof JFM, Fekkes D, Hengeveld MW. Platelet serotonin, MAO activity and 3H-paroxetine binding related to suicide attempt and Borderline personality disorder. *Biol Psychiatry.* 1998;43:740-746.
242. Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Nedic Erjavec G, Uzun S, Podobnik J, Kozumplik O i sur. Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;69:131-146.
243. Dlugos AM, Palmer AA, de Wit H. Negative emotionality: monoamine oxidase B gene variants modulate personality. *J Neural Transm.* 2009;116(10):1323-1334.
244. Kirk KM, Whitfield JB, Pang D, Heath AC, Martin NG. Genetic covariation of neuroticism with monoamine oxidase activity and smoking. *Am J Med Gen.* 2001;105:700-706.
245. Born W. Cord blood amine oxidase activities relate to arousal and motor functioning in human newborns. *Life Sci.* 1981;28(22):2561-2568.
246. Merenakk L, Harro M, Kiive E, Laidra K, Eensoo D, Allik J i sur. Association between substance use, personality traits, and platelet MAO activity in preadolescents and adolescents. *Addict Behav.* 2003;28:1507-1514.

247. Harro J, Oreland L. The role of MAO in personality and drug use. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;69:101-111.
248. Malmberg K, Wargelius HL, Lichtenstein P, Oreland L, Larsson JO. ADHD and Disruptive behavior scores – associations with MAO-A and 5-HTT genes and with platelet MAO-B activity in adolescents. *BMC Psychiatry*. 2008;8:28.
249. Eensoo D, Paaver M, Pulver A, Harro M, Harro J. Low platelet MAO activity associated with high dysfunctional impulsivity and antisocial behavior: evidence from drunk drivers. *Psychopharmacology*. 2004;172:356-358.
250. Paaver M, Nordquist N, Parik J, Harro M, Oreland L, Harro J. The association of serotonergic markers platelet MAO activity and 5-HTTLPR with self-reported impulsivity and the speed and accuracy of visual information processing. *Psychopharmacology*. 2007;194(4):545-554.
251. Matsumoto M. Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience*. 2003;116:127-137.
252. Vidgren J, Svensson LA, Liljas A. Crystal structure of catechol Omethyltransferase. *Nature (Lond)*. 1994;368:354-358.
253. Vidgren J, Ovaska M, Tenhunen J, Tilgmann C, Lotta T, Mannisto PT. Catechol O-methyltransferase, in *Structure and Function of AdoMet-dependent Methyltransferases*. Cheng X, Blumenthal RM (ur.). River Edge, NJ: World Scientific Publishing; 1999. str. 55–91.
254. Mannisto PT, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): Biochemistry, Molecular Biology, Pharmacology, and Clinical Efficacy of the New Selective COMT Inhibitors. *Pharmacol Rev*. 1999;51(4):593-628.
255. Tenhunen J, Salminen M, Lundstrom K, Kiviluoto T, Savolainen R, Ulmanen I. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem*. 1994;223:1049-1059.
256. Bai HW, Shim JY, Yu J, Zhu BT. Biochemical and molecular modeling studies of the O-methylation of various endogenous and exogenous catechol substrates catalyzed by recombinant human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferases. *Chem Res Toxicol*. 2007;20:1409-1425.
257. Hong J. Distribution of catechol-O-methyltransferase expression in human central nervous system. *Neuro Report*. 1998;9:2861-2864.

258. Tunbridge EM. The Catechol-O-Methyltransferase gene: its regulation and polymorphisms, *Int Rev Neurobiol.* 2010;95:7-26.
259. Chen J, Song J, Yuan P, Tian Q, Ji Y, Ren-Patterson i sur. Orientation and cellular distribution of membrane-bound catechol-O-methyltransferase in cortical neurons. *J Biol Chem.* 2011;286:34752-34760.
260. Malherbe P, Bertocci B, Caspers P, Zurcher G, Da Prada M. Expression of functional membrane-bound and soluble catechol-O-methyltransferase in *Escherichia coli* and a mammalian cell line. *J Neurochem.* 1992;58:1782-1789.
261. Chen J. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet.* 2004;75:807-821.
262. Williams GV, Goldman-Rakic PS. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature.* 1995;376:572-575.
263. Bilder RM, Volovka J, Lachman HM, Grace AA. The COMT polymorphism - relation to tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:1943-1961.
264. Haber SN, Fudge JL. The primate substantia nigra and VTA: integrative circuitry and function. *Crit Rev Neurobiol.* 1997;11(4):323-342.
265. Khromova I, Rauhala P, Zolotov N, Mannisto PT. Tolcapone, an inhibitor of catechol O-methyltransferase, counteracts memory deficits caused by bilateral cholinotoxin lesions of the nucleus basalis of Meynert. *Neuroreport.* 1995;6:1219-1222.
266. Benson R, Crowell B, Hill B, Doonquah K, Charlton C. The effects of L-dopa on the activity of methionine adenosyltransferase: Relevance to L-dopa therapy and tolerance. *Neurochem Res.* 1993;18:325-330.
267. Ishikawa T, Dhawan V, Chaly T, Robeson W, Belakhlef A, Mandel F i sur. Fluorodopa positron emission tomography with an inhibitor of catechol-O-methyltransferase: Effect of the plasma 3-Omethyl-dopa fraction on data analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;16:854-863.
268. Sundberg S, Scheinin M, Illi A, Akkila J, Gordin A and Keranen T. The effect of the COMT inhibitor entacapone on the haemodynamics and peripheral catecholamine metabolism during exercise. *Br J Clin Pharmacol.* 1993;36:451-456.

269. Moffitt TE. The new look of behavioral genetics in developmental psychopathology: gene-environment interplay in antisocial behaviors. *Psychol Bull.* 2005;131:533-554.
270. Nelson RJ, Chiavegatto S. Molecular basis of aggression. *Trends Neurosci.* 2001;24(12):713-719.
271. Popova NK, Naumenko VS, Plyusnina IZ, Kulikov AV. Reduction in 5-HT1A receptor density, 5-HT1A mRNA expression, and functional correlates for 5-HT1A receptors in genetically defined aggressive rats. *J Neurosci Res.* 2005;80(2):286-292.
272. Raine A. From genes to brain to antisocial behavior. *Curr Dir Psychol Sci.* 2008;17(5):323-328.
273. Compton WM. Prevalence, correlates, and comorbidity of DSM-IV antisocial personality syndromes and alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:677-685.
274. Farrington DP. The concentration of offending in families. *Leg Criminol Psychol.* 1996;1:47-63.
275. Rhee SH, Waldman ID. Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Bull.* 2002;128:490-529.
276. Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Res.* 2000;95:9-23.
277. Sjoberg RL, Ducci F, Barr CS, Newman TK, Dell'Osso L, Virkkunen M i sur. A non-additive interaction of a functional MAO-A VNTR and testosterone predicts antisocial behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(2):425-430.
278. Contini V, Marques FZC, Garcia CED, Hutz MH, Bau CHD. MAOA-uVNTR Polymorphism in a Brazilian sample: further support for the association with impulsive behaviors and alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B:305-308.
279. Koller G, Bondy B, Preuss UW, Bottlender M, Soyka M. No association between a polymorphism in the promoter region of the MAOA gene with antisocial personality traits in alcoholics. *Alcohol Alcohol.* 2003;38(1):31-34.



280. Sjoberg RL, Nilsson KW, Wargelius HL, Leppert J, Lindstrom L, Oreland L. Adolescent girls and criminal activity: Role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007; 144B:159-164.
281. Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW i sur. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's Mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2006;11:903-913.
282. Frazzetto G, Lorenzo GD, Carola V, Proietti L, Sokolowska E, Siracusano A i sur. Early trauma and increased risk for physical aggression during adulthood: the moderating role of MAOA genotype. *PLoS ONE.* 2007;2(5):e486.
283. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW i sur.. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science.* 2002;297:851-854.
284. Brunner H, Nelen M, Breakefield X, Ropers H, van Oost B. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science.* 1993;262:578-580.
285. Jansson M, McCarthy S, Sullivan PF, Dickman P, Andersson B, Oreland L i sur. MAOA haplotypes associated with thrombocyte-MAO activity. *BMC Genet.* 2005;6:46.
286. Camarena B, Fresán A, Aguilar A, Escamilla R, Saracco R, Palacios J i sur. Monoamine Oxidase A and B Gene Polymorphisms and Negative and Positive Symptoms in Schizophrenia. *ISRN Psychiatry*, vol. 2012, Article ID 852949.
287. Bergen SE, Fanous AH, Walsh D, O'Neill FA, Kendler KS. Polymorphisms in SLC6A4, PAH, GABRB3, and MAOB and modification of psychotic disorder features. *Schizophr Res.* 2009;109(1-3):94-97.
288. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D i sur. PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):559-575.
289. Antypa N, Giegling I, Calati R, Schneider B, Hartmann AM, Friedl M i sur. MAOA and MAOB polymorphisms and anger-related traits in suicidal participants and controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;263(5):393-403.
290. Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML. Chromosomal mapping of the human catechol-0-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2. *Genomics.* 1992;12:822-825.
291. Hosak L. Role of the COMT gene Val158Met polymorphfism in mental disorders: A review. *Eur Psychiatry.* 2007;22:276-281.

292. Zhang J, Ji Y, Moon I, Pelleymounter LL, Salavaggione OE, Wu Y i sur. Catechol O-methyltransferase pharmacogenomics: human liver genotype-phenotype correlation and proximal promoter studies. *Pharmacogenetics Genom.* 2009;19(8):577-587.
293. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melén K, Julkunen I i sur. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry.* 1995;34:4202-4210.
294. Boudikova B, Szumlanski C, Maidak B, Weinshilboum R. Human liver catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;48:381-389.
295. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE i sur. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2001;98:6917-6922.
296. Mier D, Kirsch P, Meyer-Lindenberg A. Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a metaanalysis. *Mol Psychiatry.* 2009;36:1-10.
297. Akil M, Kolachana BS, Rothmond DA, Hyde TM, Weinberger DR. COMT genotype and dopamine regulation in the human brain. *J Neurosci.* 2003;23:2008-13.
298. Li Y, Yang X, van Breemen RB, Bolton JL. Characterization of two new variants of human catechol O-methyltransferase in vitro. *Cancer Lett,* 2005;230:81–89.
299. Nackley AG, Shabalina SA, Tchivileva IE, Satterfield K, Korchynskiy O, Makarov SS i sur. Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure. *Science.* 2006;314:1930-1933.
300. Barnett JH, Heron J, Goldman D, Jones PB, Xu K. Effects of catechol-O-methyltransferase on normal variation in the cognitive function of children. *Am J Psychiatry.* 2009;166:909-916.
301. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisanté-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A i sur. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 2002;71:1296-1302.
302. Volavka J. Risk for individuals with schizophrenia who are living in the community. *Psychiatr Serv.* 2002;53:484–485.
303. Volavka J. *Neurobiology of Violence*, 2 ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2002.

304. Volavka J, Kennedy JL, Ni X, Czobor P, Nolan K, Sheitman B i sur. COMT158 polymorphism and hostility. *Am J Med Genet.* 2004;127B:28-29.
305. Rujescu D, Giegling I, Gietl A, Hartmann AM, Moller HJ. A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biol Psychiatry.* 2003;54:34-39.
306. Klemetsdal B, Straume B, Giverhaug T, Aarbakke J. Low catechol-O-methyltransferase activity in a Saami population. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46(3):231-235.
307. Nolan KA, Bilder RM, Lachman HM, Volavka J. Catechol Omethyltransferase val(158)met polymorphism in schizophrenia: differential effects of val and met alleles on cognitive stability and flexibility. *Am J Psychiatry.* 2004;161:359-361.
308. Han DH, Park DB, Na C, Kee BS, Lee YS. Association of aggressive behavior in Korean male sch patients with polimorphism in the serotonin transporter promoter and COMT genes. *Psychyatry Res.* 2004;129:29-37.
309. Perroud N, Jausset I, Guillaume S, Bellivier F, Baud P, Jollant F i sur. COMT but not serotonin related genes modulates the influence of childhood abuse on anger traits. *Genes Brain Behav.* 2010;9:193-202.
310. Brennan PA, Hammen C, Sylvers P, Bor W, Nejman J, Lind P. Interaction between the COMT val108/158met polymorphism and maternal prenatal smoking predict aggressive behavior outcomes. *Biol Psychology.* 2011;87:99-105.
311. Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch IE, Grinshpoon A, Gritsenko I i sur. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low COMT activity. *Am J Med Genet.* 1999;88:628–633.
312. Kulikova MA, Maluchenko NV, Timofeeva MA, Shlepzova VA, Schegolkova JV, Sysoeva OV i sur. Effect of functional COMT val158met polymorphism on physical aggression. *Bull Exp Biol Med.* 2008;145:62-64.
313. Enoch MA, Xu K, Ferro E, Harris CR, Goldman D. Genetic origins of anxiety in women; a role for a functional COMT polymorphism. *Psychiatr Genet.* 2003; 13(1):33-41.
314. Lang UE, Bajbouj M, Sander, Gallinat J. Gender-Dependent Association of the Functional Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Genotype with Sensation Seeking Personality Trait. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32:1950-1955.

315. Kia-Keating BM, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analyses suggest association between COMT, but not HTR1B, alleles, and suicidal behavior. *Am J Med Gen.* 2007;144B(8):1048-1053.
316. Calati R, Porcelli S, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, De Ronchi D i sur. Catechol-o-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review, meta-analysis and association study. *J Psychiatr Res.* 2011;45(3):309-321.
317. Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojop I, Ramón-Frias T, Villar-Soto M, Pool-García S, Camarena Medellín B i sur. No association between COMT val158met polymorphism and suicidal behavior: meta-analysis and new data. *BMC Psychiatry.* 2011;11:151.
318. Savitz JB, van der Merwe L, Newman TK, Solms M, Stein DJ, Ramesar RS. The relationship between childhood abuse and dissociation. Is it influenced by catechol-O-methyltransferase (COMT) activity? *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11:149-161.
319. Stefanis NC, Henquet C, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Myin-Germeys I i sur. COMT Val158Met moderation of stress-induced psychosis. *Psychol Med.* 2007;37:1651-1656.
320. Jones G, Zammit S, Norton N, Hamshere ML, Jones SJ, Milham C i sur. Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. *B J Psychiatry.* 2001;179:351–355.
321. Herken H, Erdal ME. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet.* 2001;11:105-109.
322. Thapar A, Langley K, Fowler T, Rice F, Turic D, Whittinger N i sur. Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention deficit/ hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:1275-1278.
323. Nikolac Perkovic M, Kiive E, Nedic Erjavec G, Veidebaum T, Curkovic M, Dodig Curkovic K i sur. The association between the catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism and hyperactive-impulsive and inattentive symptoms in youth. *Psychopharmacology.* 2013;230:69-76.

324. Nikolac Perkovic M, Nedic Erjavec G, Kocijan Hercigonja D, Hranilovic D, Curkovic M, Stefulj J. Association between the polymorphisms of the selected genes encoding dopaminergic system with ADHD and autism. Letter to the Editor. *Psychiatry Res.* 2014;215:260-261.
325. Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I i sur. Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive–hyperactive phenotype. *Am J Med Genet.* 1999;88:497-502.
326. Manor I, Kotler M, Sever Y, Eisenberg J, Cohen H, Ebstein RP i sur. Failure to replicate an association between the catechol-O-methyltransferase polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in a second, independently recruited Israeli cohort. *Am J Med Genet.* 2000;96:858-860.
327. Qian Q, Wang Y, Zhou R, Li J, Wang B, Glatt S. Familybased and case-control association studies of catechol-O methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism. *Am J Med Genet.* 2003;118B:103-109.
328. Zhang XN, Ruan LM, Le YP, Zhang Y. Association analysis between attention-deficit hyperactivity disorder and Val158Met polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2003;20 (4):322-324.
329. Durstewitz D, Seamans JK, Sejnowski TJ. Dopamine-mediated stabilization of delay–period activity in a network model of prefrontal cortex. *J Neurophysiol.* 2000;83:1733-1750.
330. Durstewitz D, Seamans JK, Sejnowski TJ. Neurocomputational models of working memory. *Nat Neurosci.* 2000;3:1184-1191.
331. Fuster JM. Synopsis of function and dysfunction of the frontal lobe. *Acta Psychiatr Scand.* 1999;395:51-57.
332. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders *Pharmacogenet Genomics.* 1996;6:243-250.
333. Floresco SB, West AR, Grace AA. Reply to ‘extrasynaptic dopamine and phasic neuronal activity’. *Nat Neurosci.* 2004;7:199.

334. Meyer-Lindenberg A, Kohn PD, Kolachana B, Kippenhan S, McInerney-Leo A, Nussbaum R i sur. Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *Nat Neurosci.* 2005;8:594-596.
335. Cohen JD, Braver TS, Brown JW. Computational perspectives on dopamine function in prefrontal cortex. *Curr Opin Neurobiol.* 2002;12:223-229.
336. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I i sur. Genetic basis for individual variations in pain perception and development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet.* 2005;14:135-143.
337. Strous RD, Bark N, Parsia SS, Volavka J, Lachman HM. Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: Evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiat Res.* 1997;69:71-77.
338. Lachman HM. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 1998;155:835-837.
339. Strous RD, Nolan KA, Lapidus R, Diaz L, Saito T, Lachman HM. Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: a replication study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003;1:120B(1):29-34.
340. Strous RD, Bark N, Woerner M, Lachman HM. Lack of association of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1997;41:493-495.
341. American Psychiatric Association. *Handbook of Psychiatric Measures*, Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2002.
342. LeBlanc JC, Almudevar A, Brooks SJ, Kutcher S. Screening for adolescent depression: comparison of the Kutcher Adolescent Depression Scale with the Beck depression inventory. *J Child Adol Psychopharmacology.* 2002;12(2):113-126.
343. Forth AE, Kosson DS, Hare RD. *The Hare PCL: Youth version*. Toronto, Ontario, Canada: Multi-Health Systems; 2003.
344. Cooke DJ, Michie C. Refining the construct of psychopathy: Towards a hierarchical model. *Psychological Assessment. Psychol Assess.* 2001;13(2):171-188.
345. Grann M, Langstrom N, Tengstrom A, Stalenheim EG. Reliability of File-Based Retrospective Ratings of Psychopathy With the PCL-R. *J Pers Assess.* 1998;70(3):416-426.

346. Dickson SJ. The psychopathy checklist youth version (PCL:YV): an investigation into its inter-rater reliability. D Clin Psy thesis, University of Glasgow; 2014.
347. Keresteš G. Priručnik za primjenu Upitnika za mjerenje agresivnosti AG-87. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1992.
348. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16:1215.
349. Krajl M. A rapid microfluorimetric determination of monoamine oxidase. *Biochem Pharmacol.* 1965;14:1684-1686.
350. Lowry OH, N.J. R, Farr AL, Randall R. Protein measurement with the Folin-Phenol reagents. *J Biol Chem.* 1951;193:265-275.
351. Smith, DJ. School Experience and Delinquency at Ages 13 to 16. Edinburgh Study of Youth Transitions and Crime Research. 2006; Digest No.13.
352. Stalenheim EG. Long-term validity of biological markers of psychopathy and criminal recidivism: follow-up 6–8 years after forensic psychiatric investigation. *Psychiatry Res.* 2004;121:281–291.
353. Hirata Y, Zai CC, Nowrouzi B, Beitchman JH, Kennedy JL. Study of the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene with high aggression in children. *Aggress Behav.* 2013;39:45-51.
354. Gustavson, C, Wass C, Mansson JE, Blennow K, Forsman A, Anckarsater H, Nilsson T. Platelet monoamine oxidase B activity did not predict destructive personality traits or violent recidivism: a prospective study in male forensic psychiatric examinees. *Neuropsychobiology.* 2010;6:87-96.
355. Stoff DM, Friedman E, Pollock L, Vitiello B, Kendal PC, Bridger WH. Elevated Platelet MAO is Related to Impulsivity in Disruptive Behavior Disorders. *J Am Acad Child Adolesc.* 1989;28(5)754-760.
356. Rogness GA, Hernandez, JM, Macedo CA, Mitchel EL. Biochemical differences in children with conduct disorder socialized and undersocialized. *Am J Psychiatry.* 1982;139:307-311.
357. Esel E, Kose K, Turan MT, Basturk M, Sofuoglu S, Aslan SS i sur. Monoamine oxidase-B activity in alcohol withdrawal of smokers: is there any relationship with aggressiveness? *Alcohol Alcohol.* 2002;37(3):272-276.

358. af Klinteberg B, Schalling D, Edman G, Oreland L, Asberg M. Personality correlates of platelet monoamine oxidase (MAO) activity in female and male subjects. *Neuropsychobiology*. 1987;18:89-96.
359. Alm P, Klinteberg B, Humble K, Leppert J, Soerensen S, Thorel LH i sur. Psychopathy, platelet MAO activity and criminality among former juvenile delinquents. *Acta Psych Scand*. 1996;94:105-111.
360. Berlin I, Anthenelli RM. Monoamine oxidases and tobacco smoking. *Int J Neuropsychopharmacology*. 2001;4:33-42.
361. Kiive E, Merenaekk L, Harro M, Harro J. Changes in platelet monoamine oxidase activity, cholesterol levels and hyperactive behaviour in adolescents over a period of three years. *Neurosci Lett*. 2005;384:310–315.
362. Oreland L, Damberg M, Hallman J, Garpenstrand H. Smoking only explains part of the associations between platelet monoamine oxidase activity and personality. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002;109:963-975.
363. Whitfield JB, Pang D, Bucholz KK, Madden PA, Heath AC, Statham DJ i sur. Monoamine oxidase: associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology. *Psychol Med*. 2000;30:443-454.
364. Ertugrul A, Ucar G, Basar K, Demir B, Yabanoglu S, Ulug B. Influence of clozapine on platelet serotonin, monoamine oxidase and plasma serotonin levels. *Psychiatry Res*. 2007;15:149(1-3):49-57.
365. Fowler JS, Logan J, Shumay E, Alia-Klein N, Wang GJ, Volkow ND. Monoamine oxidase: radiotracer chemistry and human studies. *J Label Comp Radiopharm*. 2015;58:51-64.
366. Kiive E, Ensoo D, Harro M, Harro J. Platelet monoamino oxidase activity in association with aggressive and hyperactive behavior: the effect of smoking? *Pers Ind Diff*. 2002;33:355-365.
367. Meszaros Z, Borsiczky D, Mate M, Tarcali J, Szombathy T, Tekes K et al. Platelet MAO activity and serotonin content in patients with dementia: effect of age, medication and disease. *Neurochem Res*. 1998;23:863-868.
368. Muck-Seler D, Sagud M, Mustapic M, Nedic G, Babic A, Mihaljevic Peles A i sur. The effect of lamotrigine on platelet monoamine oxidase type B activity in patients with bipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32:1195-1198.



369. Muck-Seler D, Presecki P, Mimica N, Mustapic M, Pivac N, Babic A i sur. Platelet serotonin concentration and monoamine oxidase type B activity in female patients in early, middle and late phase of Alzheimer's disease. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:1226-1231.
370. Pivac N, Muck-Seler D, Sagud M, Jakovljevic M, Mustapic M, Mihaljevic-Peles A. Long-term sertraline treatment and peripheral biochemical markers in female depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27:759-765.
371. Roth JA, Young JG, Cohen DJ. Platelet monoamine oxidase activity in children and adolescents. *Life Sci*. 1976;18:919-924.
372. Sobell JL, Lind TJ, Hebrink DD, Heston LL, Sommer SS. Screening the monoamine oxidase B gene in 100 male patients with schizophrenia: a cluster of polymorphisms in African-Americans but lack of functionally significant sequence changes. *Am J Med Genet*. 1997;74:44-49.
373. Lidberg L, Modin I, Orelund L, Tuck JR, Gillner A. Platelet monoamine oxidase activity and psychopathy. *Psychiatry Res*. 1985;16:339-343.
374. Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci*. 1999;22:197-217.
375. Belfrage H, Lidberg L, Orelund L. Platelet monoamine oxidase activity in mentally disordered violent offenders. *Acta Psychiatr Scand*. 1992;85(3):218-221.
376. Garpenstrand H, Longato-Stadler E, af Klinteberg B, Grigorenko E, Damberg M, Orelund L i sur. Low platelet monoamine oxidase activity in Swedish imprisoned criminal offenders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002;12:135-140.
377. Tripodianakis J, Markianos M, Sarantidis D, Leotsakou C. Neurochemical variables in subjects with adjustment disorder after suicide attempts. *Eur Psychiatry*. 2000;15(3):190-195.
378. Longato-Stadler E, af Klinteberg B, Garpenstrand H, Orelund L, Hallman J. Personality traits and platelet monoamine oxidase activity in a Swedish male criminal population. *Neuropsychobiology*. 2002;46:202-208.
379. Rubil M. Aktivnost monoaminooksidaze tipa B u trombocitima psihijatrijskih bolesnika s nasilničkim ponašanjem. Diplomski rad. Prirodoslovno - matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2010.
380. Schneider LS, Severson JA, Chui HC, Pollock VE, Sloane RB, Fredrickson ER. Platelet tritiated imipramine binding and MAO activity in Alzheimer's disease patients with agitation and delusions. *Psychiatry Res*. 1988;25:311-322.

381. Paaver M, Eensoo D, Pulver A, Harro J. Adaptive and maladaptive impulsivity, platelet monoamine oxidase (MAO) activity and risk-admitting in different types of risky drivers. *Psychopharmacology*. 2006;186:32-40.
382. Stahl SM, Morrissette DA. *Stahl's Illustrated Violence: Neural Circuits, Genetics and Treatment 1st Edition*. Cambridge University Press; 2014.
383. Naoi M, Riederer P, Maruyama W. Modulation of monoamine oxidase (MAO) expression in neuropsychiatric disorders: genetic and environmental factors involved in type A MAO expression. *J Neural Transm*, 2016;123(2):91-106.
384. Nishioka SA, Perin EA, Sampaio AS, Cordeiro Q, Cappi C, Mastroso RS i sur. The role of the VNTR functional polymorphism of the promoter region of the MAOA gene on psychiatric disorders. *Rev Psiq Clín*. 2011;38(1):34-42.
385. Ho SL, Kapadi AL, Ramsden DB, Williams AC. An allelic association study of monoamine oxidase B in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1995;37:403-405.
386. Bench CJ, Price GW, Lammertsma AA, Cremer JC, Luthra SK, Turton D i sur. Measurement of human cerebral monoamine oxidase type B (MAO-B) activity with positron emission tomography (PET): a dose ranging study with the reversible inhibitor Ro 19-6327. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40(2):169-173.
387. Balciuniene J, Emilsson, L, Oreland L, Pettersson U, Jazin EE. Investigation of the functional effect of monoamine oxidase polymorphisms in human brain. *Hum Genet*. 2002;110:1-7.
388. Garpenstrand H, Ekblom J, Forslund K, Rylander G, Oreland L. Platelet monoamine oxidase activity is related to MAOB intron 13 genotype. *J Neural Transm (Vienna)*. 2000;107:523-530.
389. Jakubauskiene E, Janaviciute V, Peciuliene I, Soderkvist P, Kanopka A. G/A polymorphism in intronic sequence affects the processing of MAO-B gene in patients with Parkinson disease. *FEBS Lett*. 2012;586:3698-3704.
390. Pivac N, Muck-Seler D, Kozarić-Kovačić D, Mustapić M, Nenadić-Šviglin K, Deželjin M. Platelet monoamine oxidase in alcoholism. *Psychopharmacology, Letter to the Editors*. 2005;182:194-196.
391. Netter P, Montag C, Reuter M, Baars M, Gallhofer B. Genetic variation of the MAO B gene is related to shorter reaction times in alcohol dependent patients. *J Addict Med Ther*. 2015;3(1):1014.

392. Li J, Wang Y, Hu S, Zhou R, Yu X, Wang B et al. The monoamine oxidase B gene exhibits significant association to ADHD. *Am J Med Genet Part B*. 2008;147B:370-374.
393. Zammit S, Jones G, Jones SJ, Norton N, Sanders RD, Milham C i sur. Polymorphisms in the MAOA, MAOB, and COMT genes and aggressive behavior in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;128B(1):19-20.
394. Vassos E, Collier DA, Fazel S. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies of violence and aggression. *Mol Psychiatry*. 2014;19:471-477.
395. Gabrovsek M, Breclj-Anderluh M, Bellodi L, Cellini E, Di Bella D, Estivill X i sur. Combined family trio and case-control analysis of the COMT Val158Met polymorphism in European patients with anorexia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;1:124B(1):68-77.
396. Tiihonen J, Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J i sur. Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Mol Psychiatry*. 1999;4(3):286-289.
397. Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandles F, Kunugi H i sur. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 1998;3(4):342-345.
398. Papolos DF, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HM. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry*. 1998;3(4):346-349.
399. Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, Gogos JA. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*. 1997;94:4572-4575.
400. Nikolac M, Sagud M, Nedic G, Nenadic S, Vigin K, Mihaljevic Peles A, Uzun S i sur. The lack of association between catechol-O-methyl-transferase Val108/158Met polymorphism and smoking in schizophrenia and alcohol dependence. *Psychiatry Res*. 2013;205(1-2):179-180.
401. Zalsman G, Huang YY, Harkavy-Friedman JM, Oquendo MA, Ellis SP, Mann JJ. Relationship of MAO-A promoter (u-VNTR) and COMT (V158M) gene polymorphisms to CSF monoamine metabolites levels in a psychiatric sample of caucasians: a preliminary report. *Am J Med Genet*. 2005;132B:100-103.

402. Nedic G, Nikolac M, Nenadic S, Vigin K, Muck Seler D, Borovecki F, Pivac N. Association study of a functional catechol-o-methyltransferase (COMT) val108/158Met and suicide attempts in patients with alcohol dependence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14:377-388.
403. Hong JP, Lee JS, Chung S. New functional single nucleotide polymorphism (Ala72Ser) in the COMT gene is associated with aggressive behavior in male schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B:658-660.
404. Stallings MC. A genome-wide search for quantitative trait loci that influence antisocial drug dependence in adolescence. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1042-1051.
405. Vandenberg DJ, Miller I, Uhl G, Lachman HM. A high activity COMT allele is associated with substance abuse vulnerability. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 1997;74: 439-442.
406. Lehto K, Akkermann K, Parik J, Veidebaum T, Harro J. Effect of COMT Val158Met polymorphism on personality traits and educational attainment in a longitudinal population representative study. *Eur Psychiatry*. 2013;28(8):492-498.
407. Hare RD. Psychopathy and risk for recidivism and violence. U: Gray N, Laing J, Noaks L (ur.). *Criminal justice, mental health and the politics of risk*. London: Cavendish Publishing; 2002. str. 27-78.
408. Viding E, Jones AP, Frick PJ, Moffitt TE, Plomin R. Heritability of antisocial behaviour at 9: do callous-unemotional traits matter? *Dev. Sci*. 2008;11(1):17-22.
409. Nemoda Z, Lyons-Ruth K, Szekely A, Bertha E, Faludi G, Sasvari-Szekely M. Association between dopaminergic polymorphisms and borderline personality traits among at-risk young adults and psychiatric inpatients. *Behav Brain Funct*, 2010;6:4.
410. Caspi A, Langley K, Milne B, Moffitt TE, O'Donovan, Owen MJ i sur. A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2008;65:203-210.
411. Montoya A, Valladares A, Luis SL, Escobar R, Paz S. Validation of the Excited Component of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-EC) in a naturalistic sample of 278 patients with acute psychosis and agitation in a psychiatric emergency room. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:18.
412. Pivac N, Muck-Seler D, Sagud M, Jakovljevic M. Platelet serotonergic markers in posttraumatic stress disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:1193-1198.

413. Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Muck-Seler D. Olanzapine versus fluphenazine in an open trial in patients with psychotropic combat related posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology*. 2004;175:451-456.
414. Vitiello B, Correll C, van Zwieten Boot B, Zuddas A, Parellada M i sur. Antipsychotics in children and adolescents: Increasing use, evidence of efficacy and safety concerns. *Eur Neuropsychopharmacology*. 2009;19(9):629-635.
415. Wargelius HL, Malmberg K, Larsson JO, Orelund L. Associations of MAOA-VNTR or 5HTT-LPR alleles with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms are moderated by platelet monoamine oxidase B activity. *Psychiatr Genet*. 2012;22(1):42-45.
416. Zuckerman M, DM Kuhlman. Personality and risk-taking: common bisocial factors. *J Personal*. 2000;68(6):999-1029.

## 11. ŽIVOTOPIS

JOSIP PODOBNIK, psihijatar, uži specijalist iz dječje i adolescentne psihijatrije, stalni sudski vještak za psihijatriju, rođen je u Rogoznici 12. travnja 1961. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirao je 1984., specijalizaciju iz psihijatrije završio je 2002, ovlaštenu sudski vještak je od 2007., uži specijalist iz dječje i adolescentne psihijatrije je od 2010., razlikovnu godinu doktorskog studija Biomedicina i zdravstvo pohađao je 2009./2010.

Od 1991. do 2002. je u oružanim snagama HV (od čega 1725 dana u borbenom sektoru tijekom Domovinskog rata), načelnik saniteta 6. zbornog područja HV, djelatni bojnik, odlikovan uz ostalo Redom hrvatskog pletera i Spomenicom domovinske zahvalnosti.

U Psihijatrijskoj bolnici za djecu i mladež uposlen je od 2003., konzilijarni je psihijatar u odgojnim domovima i Centru za zaštitu mentalnog zdravlja, obavljao je funkcije predsjednika Stručnog vijeća PB za djecu i mladež, te drugog dopredsjednika Hrvatskog društva za dječju i adolescentnu psihijatriju.

Koautor je u udžbenicima Vojna epidemiologija i Dječja i adolescentna psihijatrija, te u nekoliko stručnih i znanstvenih članaka, suradnik je u više projekata za zaštitu mentalnog zdravlja djece i mladeži.

Popis radova:

1. Podobnik J. Normativi pripreme hrane u vojnim objektima. U: skupina autora. Vojna epidemiologija. Zagreb: udžbenik HV; 1996.
2. Podobnik J. Vojska, moral i PTSP. I. kongres vojne medicine. Zagreb: zbirka radova; 1999.
3. Podobnik J. Opsesivno-kompulsivni poremećaj. U: Staniša Nikolić, Marijana Marangunić (ur.). Dječja i adolescentna psihijatrija. Udžbenici sveučilišta u Zagrebu. Školska knjiga; 2004. str. 219-231.
4. Podobnik J. Poremećaji kontrole impulsa. U: Staniša Nikolić, Marijana Marangunić (ur.). Dječja i adolescentna psihijatrija. Udžbenici sveučilišta u Zagrebu. Školska knjiga; 2004. str. 377-382.
5. Podobnik J. Umišljeni poremećaji. U: Staniša Nikolić, Marijana Marangunić (ur.). Dječja i adolescentna psihijatrija. Udžbenici sveučilišta u Zagrebu. Školska knjiga; 2004. str. 385-387

6. Podobnik J, Foller Podobnik I. Poremećaji ponašanja/Poremećaji s nasilničkim ponašanjem-suvremeni pristup, Soc.psihijat. 2005;33:61-71.
7. Podobnik J, Foller Podobnik I. Kontratransferni problemi u psihofarmakoterapiji djece i mladeži, Soc.psihijat. 2006;34:183-189.
8. Podobnik J, Foller Podobnik I. Uloga antidepresiva u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji, Soc.psihijat. 2007;35:57-64.
9. Podobnik J, Foller Podobnik I, Grgic N, Marcinko D, Pivac N. The effect of add-on treatment with quetiapine on measures of depression, aggression, irritability and suicidal tendencies in children and adolescents. Psychopharmacology. 2012;220:639–641.
10. Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Nedic Erjavec G, Uzun S, Podobnik J, Kozumplik O i sur. Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients. Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry. 2016;1;69:131-146.

## 12. PRILOZI



## UPITNIK AG-87

Spol: M            Dob: \_\_\_\_\_

### UPUTA

Ispred Vas se nalazi 15 situacija s kakvima smo se tijekom života vjerojatno svi imali prilike susresti. Ispod svake od tih situacija navedeno je 5 različitih vrsta ponašanja koje u takvim situacijama ispoljavamo. Vaš zadatak je da iza svake vrste ponašanja zaokružite jedan broj od 1 do 5 koji će ukazivati na to, koliko često se u takvim ili sličnim situacijama ponašate na određen način.

Brojevi imaju sljedeće značenje:

- 1-baš se nikad tako ne ponašam
- 2-rijetko se tako ponašam
- 3-ponekad se tako ponašam
- 4-često se tako ponašam
- 5-vrlo često se tako ponašam

Da bi Vas podsjetili na značenje brojeva ono je napisano na vrhu svake stranice.

U odgovaranju nije potrebno previše razmišljati jer ovdje nema točnih i netočnih odgovora.

Dobro pročitajte svaku situaciju i sve oblike ponašanja (označene slovima od a – e) i kod svakog zaokružite jedan od priloženih brojeva. Pazite da ne preskočite ni jedan red.

1=NIKADA \_\_\_\_\_ 2=RIJETKO \_\_\_\_\_ 3=PONEKAD \_\_\_\_\_ 4=ČESTO \_\_\_\_\_ 5=VRLO ČESTO

**1. Ako me netko ometa dok pokušavam raditi neki važan posao, ja:**

- a) Izderem se na njega..... 1 2 3 4 5
- b) Udarim ga..... 1 2 3 4 5
- c) Iskalim svoju ljutnju na nekom drugom predmetu..... 1 2 3 4 5
- d) Poželim se dobro izvikati na njega..... 1 2 3 4 5
- e) Najradije bih ga udario, ali se suzdržim..... 1 2 3 4 5

**2. Ako me netko dulje vrijeme provocira i izaziva, ja:**

- a) Opsujem ga..... 1 2 3 4 5
- b) Potučem se s njim..... 1 2 3 4 5
- c) Osvetim se na nekoj njegovoj stvari..... 1 2 3 4 5
- d) Poželim mu reći sve što ga spada..... 1 2 3 4 5
- e) Najradije bih ga istukao..... 1 2 3 4 5

**3. Ako se netko bezobrazno ubacuje u red u kojem ja već dugo čekam, ja:**

- a) Oštro ga upozorim da to ne radi..... 1 2 3 4 5
- b) Fizički ga spriječim u tome..... 1 2 3 4 5
- c) I sam se ubacim preko reda..... 1 2 3 4 5
- d) Najradije bih se izvikao na njega, ali prešutim..... 1 2 3 4 5
- e) Rado bih ga šamarom naučio redu..... 1 2 3 4 5

**4. Pokvari li mi se televizor dok gledam omiljenu emisiju, ja:**

- a) Psujem na sav glas..... 1 2 3 4 5
- b) Gađam televizor prvim predmetom koji mi je pri ruci..... 1 2 3 4 5
- c) Posvađam se sa svakim tko me pokuša umiriti..... 1 2 3 4 5
- d) Pomislim na svakakve psovke, ali ih ne izgovorim..... 1 2 3 4 5
- e) Poželim razbiti televizor..... 1 2 3 4 5

**5. Kad tvrdim nešto u što sam sasvim siguran, a sugovornik mi ne vjeruje, ja:**

- a) Počnem vikati na njega..... 1 2 3 4 5
- b) Toliko me naljuti da ga na kraju udarim..... 1 2 3 4 5
- c) Udarim šakom po stolu..... 1 2 3 4 5
- d) Vikao bih na njega, ali se suzdržim..... 1 2 3 4 5
- e) Najradije bih šamarom smanjio njegovu tvrdoglavost..... 1 2 3 4 5

1=NIKADA \_\_\_\_\_ 2=RIJETKO \_\_\_\_\_ 3=PONEKAD \_\_\_\_\_ 4=ČESTO \_\_\_\_\_ 5=VRLO ČESTO

**6. Kad mi u prodavaonici podvale staru ili pokvarenu robu, ja:**

- a) Izgrdim trgovca..... 1 2 3 4 5
- b) Bacim robu trgovcu pred noge..... 1 2 3 4 5
- c) Psujem društvo u kojem te svatko može varati..... 1 2 3 4 5
- d) Najradije bih opsovao trgovcu sve po redu..... 1 2 3 4 5
- e) Poželim gađati trgovca robom u glavu..... 1 2 3 4 5

**7. Kad zbog pogreške suigrača izgubim važnu partiju karata, ja:**

- a) Vičem na suigrača..... 1 2 3 4 5
- b) Bacim mu karte u lice..... 1 2 3 4 5
- c) Osvetim se na nekoj njegovoj stvari..... 1 2 3 4 5
- d) Poželim mu reći sve što ga spada..... 1 2 3 4 5
- e) Najradije bih ga istukao..... 1 2 3 4 5

**8. Dok sam bio dijete, kad bi me druga djeca naljutila, ja bih:**

- a) Svađao se s njima..... 1 2 3 4 5
- b) Potukao se..... 1 2 3 4 5
- c) Iskalio srdžbu na nekoj igrački..... 1 2 3 4 5
- d) Poželio ih psovati, ali bih prešutio..... 1 2 3 4 5
- e) Osjećao želju da se potučem, ali bih se suzdržao..... 1 2 3 4 5

**9. Ako netko stalno priča i ometa me dok gledam uzbudljiv film, ja:**

- a) Oštro ga upozorim da šuti..... 1 2 3 4 5
- b) Po potrebi silom ga ušutkam..... 1 2 3 4 5
- c) Psujem upravu što svakog pušta u kino..... 1 2 3 4 5
- d) Poželim ga ispsovati..... 1 2 3 4 5
- e) Najradije bih ga šamarom podučio pristojnosti..... 1 2 3 4 5

**10. Kad se s nekim dogovorim za sastanak, a on se pojavi s pola sata zakašnjenja, bez riječi isprike, ja:**

- a) Dobro se izvičem..... 1 2 3 4 5
- b) Ako mi se suprotstavi i udarim ga..... 1 2 3 4 5
- c) Najradije bih udario nogom najbližu stvar..... 1 2 3 4 5
- d) Poželim ga ispsovati..... 1 2 3 4 5
- e) Najradije bih ga udario..... 1 2 3 4 5

1=NIKADA \_\_\_\_\_ 2=RIJETKO \_\_\_\_\_ 3=PONEKAD \_\_\_\_\_ 4=ČESTO \_\_\_\_\_ 5=VRLO ČESTO

**11. Kad nakon napornog dana dođem kući, a netko mi od članova obitelji počne predbacivati i prigovarati, ja:**

- a) Svađam se..... 1 2 3 4 5
- b) Toliko se naljutim da ga udarim..... 1 2 3 4 5
- c) Ljutito zalupim vratima..... 1 2 3 4 5
- d) Poželim mu opsovati sve po redu..... 1 2 3 4 5
- e) Najradije bih ga šamarom ušutkao..... 1 2 3 4 5

**12. Kada me netko jako naljuti, ja:**

- a) Vičem i psujem..... 1 2 3 4 5
- b) Udarim ga..... 1 2 3 4 5
- c) Razbijem neki predmet..... 1 2 3 4 5
- d) Psovao bih, ali se suzdržim..... 1 2 3 4 5
- e) Poželim ga isprebijati..... 1 2 3 4 5

**13. Kada me netko bezobzirno gura u tramvaju ili autobusu, ja:**

- a) Viknem na njega..... 1 2 3 4 5
- b) Guram i ja njega..... 1 2 3 4 5
- c) Vičem na "zetovce"..... 1 2 3 4 5
- d) Poželim psovati..... 1 2 3 4 5
- e) Najradije bih ga silom izbacio van..... 1 2 3 4 5

**14. Kad mi se jako žuri, a ne mogu pronaći neku stvar koja mi je potrebna, ja:**

- a) Vičem i psujem..... 1 2 3 4 5
- b) Fizički kaznim onoga tko je kriv za to..... 1 2 3 4 5
- c) Ljutito razbacujem stvari, pa makar ih razbio..... 1 2 3 4 5
- d) Najradije bih psovao sve po redu..... 1 2 3 4 5
- e) Poželim porazbijati sve oko sebe..... 1 2 3 4 5

**15. Kad pokušavam popraviti neki predmet, a to mi nikako ne polazi za rukom, ja:**

- a) Psujem..... 1 2 3 4 5
- b) Toliko me naljuti da ga bacim na pod..... 1 2 3 4 5
- c) Ljutito vičem na svakog tko mi hoće pomoći..... 1 2 3 4 5
- d) Najradije bih psovao na sav glas..... 1 2 3 4 5
- e) Poželim razbiti taj predmet, makar mi je potreban..... 1 2 3 4 5

**PROVJERITE JESTE LI SVAKI ZADATAK POTPUNO ISPUNILI!  
HVALA.**

## SKALA PROCJENE PONAŠANJA DJECE OD 6 DO 18 GODINA (CBCL)

IME I PREZIME DJETETA:

SPOL: M

DOB:

DANAŠNJI DATUM:

DATUM ROĐENJA:

ŠKOLA \_\_\_\_\_ Razred \_\_\_\_\_

UPITNIK JE ISPUNIO:

Majka Otac Netko drugi

Potpis:

STRUČNA SPREMA RODITELJA:

**Otac:**

- \_ završena osnovna škola
- \_ završena srednja škola
- \_ završena viša škola
- \_ završena visoka škola ili fakultet
- \_ završen poslijediplomski studij/doktorat

**Majka:**

- \_ završena osnovna škola
- \_ završena srednja škola
- \_ završena viša škola
- \_ završena visoka škola ili fakultet
- \_ završen poslijediplomski studij/doktorat

**Zaposlen:** DA NE **Zaposlena:** DA NE

Molimo ispunite ovaj upitnik, kako bismo dobili Vaš dojam o ponašanju djeteta, bez obzira da li se drugi slažu s tim dojmom. Slobodno upišite dodatne komentare pored svake čestice ili u slobodan prostor.

*Dolje su navedene tvrdnje koje opisuju djecu i mlade. Molimo vas da za svaku tvrdnju procijenite u kojoj mjeri opisuje vaše dijete **sada ili tijekom proteklih 6 mjeseci**. Ako tvrdnja **potpuno točno** opisuje vaše dijete, **zaokružite 2**. Ako je tvrdnja **djelomično točna** za vaše dijete, **zaokružite 1**, a ako uopće nije točna za vaše dijete, **zaokružite 0**. Molimo vas da odgovorite na sve tvrdnje, premda Vam se može činiti da se neke uopće ne odnose na vaše dijete.*

**0 = netočno (koliko vi znate) 1 = djelomično ili ponekad točno 2 = potpuno točno ili često točno**

- 0 1 2 1. Ponaša se djetinjasto za svoju dob
- 0 1 2 2. Pije alkohol bez odobrenja roditelja
- 0 1 2 3. Često se svađa
- 0 1 2 4. Ne uspijeva završiti ono što započne
- 0 1 2 5. U malo čemu uživa
- 0 1 2 6. Obavlja nuždu izvan zahoda
- 0 1 2 7. Umišljeno, hvalisavo
- 0 1 2 8. Ne može se koncentrirati, ne može duže održavati pažnju.
- 0 1 2 9. Ne može prestati misliti na neke stvari, opsjedaju ga neke misli (opišite): \_\_\_\_\_
- 0 1 2 10. Ne može sjediti na miru, nemirno ili hiperaktivno
- 0 1 2 11. Previše vezano za odrasle, nesamostalno
- 0 1 2 12. Žali se na osamljenost
- 0 1 2 13. Zbunjeno, čini se odsutno
- 0 1 2 14. Puno plače
- 0 1 2 15. Grubo prema životinjama
- 0 1 2 16. Grubo ili zločesto prema drugima
- 0 1 2 17. Sanjari, izgubi se u svojim mislima
- 0 1 2 18. Namjerno se ozljeđuje ili je pokušalo izvršiti samoubojstvo
- 0 1 2 19. Zahtijeva puno pažnje
- 0 1 2 20. Uništava svoje stvari
- 0 1 2 21. Uništava tuđe stvari
- 0 1 2 22. Neposlušno kod kuće
- 0 1 2 23. Neposlušno u školi/vrtiću
- 0 1 2 24. Slabo jede
- 0 1 2 25. Ne slaže se s drugom djecom
- 0 1 2 26. Ne osjeća krivnju nakon što učini nešto što ne treba
- 0 1 2 27. Ljubomorno je na druge
- 0 1 2 28. Krši pravila kod kuće, u školi ili drugdje
- 0 1 2 29. Boji se nekih životinja, situacija, ili mjesta (ne uključuje vrtić/školu) opišite: \_\_\_\_\_
- 0 1 2 30. Boji se ići u vrtić/školu
- 0 1 2 31. Boji se da će pomisliti ili učiniti nešto loše
- 0 1 2 32. Misli da mora biti savršeno

- 0 1 2 33. Misli da ga nitko ne voli
- 0 1 2 34. Misli da drugi imaju nešto protiv njega
- 0 1 2 35. Osjeća se bezvrijedno ili inferiorno
- 0 1 2 36. Često se ozlijedi, sklono nezgodama
- 0 1 2 37. Često se potuče
- 0 1 2 38. Često ga zadirkuju
- 0 1 2 39. Druži se s drugima koji upadaju u  
neprilike
- 0 1 2 40. Čuje zvukove ili glasove koji ne  
postoje (opišite): \_\_\_\_\_
- 0 1 2 41. Naglo je, reagira bez razmišljanja
- 0 1 2 42. Radije je samo nego s drugima
- 0 1 2 43. Laže ili vara
- 0 1 2 44. Grize nokte
- 0 1 2 45. Nervozno, uzrujano ili napeto
- 0 1 2 46. Pravi nervozne pokrete ili trzaje  
(opišite): \_\_\_\_\_
- 0 1 2 47. Ima noćne more
- 0 1 2 48. Nije omiljeno među drugom djecom
- 0 1 2 49. Ima zatvor ili zadržava stolicu
- 0 1 2 50. Previše je bojažljivo ili zabrinuto
- 0 1 2 51. Ima vrtoglavice
- 0 1 2 52. Često ima osjećaj krivice
- 0 1 2 53. Prejeda se
- 0 1 2 54. Previše umorno
- 0 1 2 55. Ima višak kilograma
56. Ima zdravstvene tegobe bez jasnog  
medicinskog uzroka:
- 0 1 2 a. bolovi (ne glavobolje)
- 0 1 2 b. glavobolje
- 0 1 2 c. mučnina
- 0 1 2 d. problemi s očima
- 0 1 2 e. svrbež ili drugi problemi s kožom
- 0 1 2 f. bolovi ili grčevi u truhu
- 0 1 2 g. povraćanje
- 0 1 2 h. drugo (opišite)
- 
- 0 1 2 57. Fizički napada ljude
- 0 1 2 58. Čačka nos, kožu ili druge dijelove  
tijela (opišite): \_\_\_\_\_
- 
- 0 1 2 59. Igra se vlastitim spolovilom pred  
drugima
- 0 1 2 60. Prečesto se igra vlastitim spolovilom
- 0 1 2 61. Slab školski uspjeh
- 0 1 2 62. Ima slabu koordinaciju, nespretno

- 0 1 2 63. Radije bira društvo starije djece  
0 1 2 64. Radije bira društvo mlađe djece  
0 1 2 65. Odbija govoriti  
0 1 2 66. Bez razloga ponavlja neke pokrete  
(opišite): \_\_\_\_\_  
0 1 2 67. Bježi od kuće  
0 1 2 68. Često viče  
0 1 2 69. Tajnovito, drži sve u sebi  
0 1 2 70. Vidi stvari koje ne postoje (opišite)  
\_\_\_\_\_  
0 1 2 71. Nesigurno, lako se zbuni ili posrami  
0 1 2 72. Pali vatru bez razloga  
0 1 2 73. Ima seksualne probleme (opišite):  
\_\_\_\_\_  
0 1 2 74. Pravi se važnim ili se glupira  
0 1 2 75. Stidljivo, plaho  
0 1 2 76. Spava manje od većine djece  
0 1 2 77. Spava više od većine djece danju  
i/ili noću (opišite): \_\_\_\_\_  
0 1 2 78. Nepažljiv, lako ga je omesti  
0 1 2 79. Ima problema s govorom (opišite):  
\_\_\_\_\_  
0 1 2 80. Zuri u prazno  
0 1 2 81. Krade u kući  
0 1 2 82. Krade izvan kuće  
0 1 2 83. Skuplja i čuva stvari koje mu ne  
trebaju (opišite): \_\_\_\_\_  
0 1 2 84. Čudno se ponaša (opišite):  
\_\_\_\_\_  
0 1 2 85. Ima čudne ideje (opišite):  
\_\_\_\_\_  
0 1 2 86. Tvrdoglavo  
0 1 2 87. Iznenada mijenja raspoloženje ili  
osjećaje  
0 1 2 88. Često je namrgođeno  
0 1 2 89. Sumnjičavo  
0 1 2 90. Psuje ili govori nepristojne riječi  
0 1 2 91. Priča da će se ubiti  
0 1 2 92. Govori ili hoda u snu (opišite):  
\_\_\_\_\_  
0 1 2 93. Previše govori  
0 1 2 94. Previše zadirkuje druge  
0 1 2 95. Nagle je naravi, lako plane  
0 1 2 96. Previše misli na seks  
0 1 2 97. Prijeti drugima  
0 1 2 98. Siše palac



- 0 1 2 99. Puši duhan
- 0 1 2 100. Ima problema sa spavanjem  
(opišite): \_\_\_\_\_
- 0 1 2 101. Bježi s nastave, namjerno izostaje  
iz škole
- 0 1 2 102. Premalo aktivno, usporeno ili nema  
energije
- 0 1 2 103. Nesretno, tužno ili potišteno
- 0 1 2 104. Bučnije je od druge djece
- 0 1 2 105. Koristi lijekove bez medicinskog  
razloga (opišite): \_\_\_\_\_
- 0 1 2 106. Ponaša se nasilno
- 0 1 2 107. Nekontrolirano se pomokri tijekom  
dana
- 0 1 2 108. Pomokri se u krevet
- 0 1 2 109. Cendravo, plačljivo
- 0 1 2 110. Želi biti suprotnog spola
- 0 1 2 111. Povučeno, ne druži se s drugima
- 0 1 2 112. Zabrinuto
- 113. Molimo vas da dolje navedete bilo  
koje probleme sa svojim djetetom  
koji nisu gore navedeni:
- 0 1 2 \_\_\_\_\_
- 0 1 2 \_\_\_\_\_
- 0 1 2 \_\_\_\_\_

## HARE PCL:YV

(Hare upitnik za psihopatiju –verzija za mladež)

Adelle E. Forth, PhD, David S. Kosson, PhD, Robert D. Hare, PhD

KOD ISPITANIKA:

DOB:

SPOL:  M

OCJENJIVAČ:

NADNEVAK:

**0= netočno 1 = možda 2 = točno x = ispušteno**

- |                |  |
|----------------|--|
| <b>0 1 2 X</b> | 1. RJEČITOST I POVRŠAN ŠARM                                    |
| <b>0 1 2 X</b> | 2. GRANDIOZAN OSJEĆAJ VLASTITE VRIJEDNOSTI                     |
| <b>0 1 2 X</b> | 3. POTREBA ZA STIMULACIJOM ILI SKLONOST DOSADI                 |
| <b>0 1 2 X</b> | 4. PATOLOŠKO LAGANJE   |
| <b>0 1 2 X</b> | 5. VARANJE I MANIPULATIVNOST                                   |
| <b>0 1 2 X</b> | 6. NEDOSTATAK ŽALJENJA ILI OSJEĆAJA KRIVNJE                    |
| <b>0 1 2 X</b> | 7. PLITKA AFEKTIVNOST  |
| <b>0 1 2 X</b> | 8. NEEMOCIONALNOST /NEEMPATIČNOST                              |
| <b>0 1 2 X</b> | 9. PARAZITSKI STIL ŽIVOTA                                      |
| <b>0 1 2 X</b> | 10. SLABA KONTROLA LJUTNJE                                     |
| <b>0 1 2 X</b> | 11. SEKSUALNE AKTIVNOSTI BEZ ADEKVATNOG EMOCIONALNOG<br>ODNOSA |
| <b>0 1 2 X</b> | 12. RANI PROBLEMI U PONAŠANJU                                  |
| <b>0 1 2 X</b> | 13. NEDOSTATAK REALISTIČNIH I DUGOROČNIH CILJEVA               |
| <b>0 1 2 X</b> | 14. IMPULZIVNOST   |
| <b>0 1 2 X</b> | 15. NEODGOVORNOST  |
| <b>0 1 2 X</b> | 16. NEPRIHVAĆANJE ODGOVORNOSTI ZA VLASTITE AKCIJE              |
| <b>0 1 2 X</b> | 17. NESTABILNI INTERPESONALNI ODNOSI                           |
| <b>0 1 2 X</b> | 18. DELIKVENTNO/KRIMINALNO PONAŠANJE                           |
| <b>0 1 2 X</b> | 19. KRŠENJE UVJETNE SLOBODE                                    |
| <b>0 1 2 X</b> | 20. RAZNOLIKOST POSTUPAKA KOJI SU KAŽNJIVI                     |

**UKUPNI REZULTAT:**

**6-čestična Kutcherova skala depresivnosti za adolescente: KADS-6**

IME I PREZIME:

KOD:

NADNEVAK:

OCJENJIVAČ:

**KAKO SI SE OSJEĆAO `UOBIČAJENO` ILI U `VEĆINI SLUČAJEVA` TIJEKOM PROŠLOG TJEDNA?**

**1. loše raspoloženo, tužno, besmisleno ili slabo, depresivno, jednostavno nije moglo biti gore.**

0 – gotovo nikad 1 – dosta vremena 2 – većinu vremena 3 –cijelo vrijeme

**2. s osjećajem bezvrijednosti, beznađa, osjećajem da si iznevjerio ljude oko sebe, osjećajem da nisi dobra osoba**

0 – gotovo nikad 1 – dosta vremena 2 – većinu vremena 3 –cijelo vrijeme

**3. umorno, iscrpljeno, bez energije, teško si se motivirao, morao si se dosta truditi da bi nešto napravio, želio se često odmarati ili se stalno izležavati.**

0 – gotovo nikad 1 – dosta vremena 2 – većinu vremena 3 –cijelo vrijeme

**4. s osjećajem da život nije zabavan, nisi se osjećao dobro (kao prije), nisi uživao u nekim stvarima (u kojima si prije uživao)**

0 – gotovo nikad 1 – dosta vremena 2 – većinu vremena 3 –cijelo vrijeme

**5. osjećao si se zabrinuto, živčano, panično, napeto, uznemireno**

0 – gotovo nikad 1 – dosta vremena 2 – većinu vremena 3 –cijelo vrijeme

**6. misli, planovi, provođenje suicidalnih nakana ili samoozljeđivanje**

0 – gotovo nikad 1 – dosta vremena 2 – većinu vremena 3 –cijelo vrijeme

**UKUPNI REZULTAT:**

**SKALA OTVORENE AGRESIVNOSTI-MODIFICIRANA ZA AMBULANTNE  
PACIJENTE (OAS-M)**

Ime:

Nadnevak:

Ocjenjivač:

**1. VERBALNA AGRESIJA**

Procjena verbalnih ispada ili prijetnji prema djevojci, prijateljima, neznancima

0=Nije zabilježeno

1=Obrecnuo se ili vikao na nekoga

2=Psovao ili osobno uvrijedio nekoga

3=Sudjelovao u verbalnoj svađi s nekim

4=Verbalno prijetio da će udariti poznanika

5=Verbalno prijetio da će udariti neznanca

UKUPNI ODVAGANI REZULTAT

**2. NAPAD NA PREDMETE**

Procjena namjernog fizičkog napada na vlastitu imovinu, tuđu imovinu ili životinje

0=Nije zabilježeno

1=Udarao vratima, udarao po stolcu, bacao odjeću u bijesu

2=Razbio nešto u bijesu

3=Razbio nekoliko stavri u bijesu

4=Potpalio požar, vandalizam, oštećenje tuđe imovine

5=Ozlijedio ili mučio ljubimca ili drugo živo biće

UKUPNI ODVAGANI REZULTAT

### **3. NAPAD NA DRUGE**

Procjena namjernih fizičkih napada na druge ljude

0=Nije zabilježeno

1=Prijeteće geste

2=Napad koji nije rezultirao fizičkom ozljedom druge osobe

3=Napad koji je rezultirao blagom fizičkom ozljedom druge osobe

4=Napad koji je rezultirao ozbiljnom fizičkom ozljedom druge osobe

5=Napad koji je zahtijevao intervenciju liječnika

UKUPNI ODVAGANI REZULTAT

### **4. NAPAD NA SEBE**

Procjena namjernog fizičkog napada na sebe, bilo da je riječ o namjeri suicida ili ne

0=Nije zabilježeno

1=udario, ugrizao ili ogrebao sebe

2=Udarao glavom ili šakama o zid

3=Rezao, povrijedio, palio sebe ali samo površno

4=Rezao, povrijedio, palio sebe jako ili ozbiljno

5=Slomio zub, kost, lubanju

UKUPNI ODVAGANI REZULTAT

## **5. SUBJEKTIVNA RAZDRAŽLJIVOST**

Intezitet i trajanje osjećaja razdražljivosti/bijesa/gorčine/nervoze bilo da su vidljivi ili ne

0=Uopće ne, ne u klinički značajnoj mjeri

1=Pomalo, upitno kliničko značenje

2=Blago, više nego što je potrebno, ali samo povremeno i nikad intezivno

3=Umjereno: često je svjestan da osjeća ljutnju, a katkad snažnu ljutnju

4=Značajno: svjestan je da osjeća ljutnju većinu vremena, a često i snažnu ljutnju

5=Ekstremno: gotovo je stalno svjestan da osjeća snažnu ljutnju

## **6. OTVORENA RAZDRAŽLJIVOST**

Otvorena razdražljivost ili ljutnja koja NIJE povezana s manijom ili psihozom

0=Uopće ne, ili samo na subjektivnoj razini

1=Pomalo: povremena razdražljivost upitnog kliničkog značenja

2=Blago: sklonost svađi/brzo izražavanje razdraženosti

3=Umjereno: često viče/gubi kontrolu

4=Snažno: baca/razbija stavri, povremeno napada

5=Ekstremno: stalno iskazuje nasilno ponašanje prema stavrma ili osobama

## **7. SUICIDALNE SKLONOSTI**

Misli o smrti ili suicidu

0=Uopće ne

1=Pomalo: povremeno misli o vlastitoj smrti (bez suicidalnih misli)

2=Blago: česte misli da bi mu bilo bolje mrtvome/povremene pomisli na suicid (bez plana)

3=Umjereno: često razmišlja o suicidu ili o specifičnoj metodi

4=Teško: česte suicidalne misli, mentalno uvježbani plan, načinio je suicidalnu gestu

5=Ekstremno: izvršio pripreme za ozbiljan pokušaj suicida

6=Vrlo ekstremno: pokušaj suicida s definitivnom namjerom umiranja ili potencijalom za smrt/ozbiljne medicinske posljedice

Ako je odgovor na 7. kategoriju 4, 5 ili 6 (teško, ekstremno, vrlo ekstremno), ocijenite i kategorije 7a i 7b koji slijede:

### **7.a SUICID: Namjera pokušaja**

Ozbiljnost suicidalne namjere procijenjena po općenitim okolnostima, uključujući vjerojatnost spašavanja, mjere opreza radi sprječavanja pronalaženja, akcije poduzete da se dobije pomoć tijekom pokušaja ili nakon njega, stupanj planiranja i očita namjera pokušaja.

0=Očito nema namjere, isključivo manipulativna gesta

1=Nije siguran ili tek minimalna namjera

2=Definitivno, ali vrlo ambivalentno

3=Ozbiljno

4=Vrlo ozbiljno

5=Ekstremno

## **7.b SUICID: Medicinska opasnost od smrti**

0=Nema opasnosti

1=Minimalna: zarezi na zapešću

2=Blaga: 10 aspirina, blagi gastritis

3=Umjeren: 10 barbiturata, nakratko bez svijesti

4=Ozbiljna: prerezano grlo

5=Ekstremna: respiratorni arest ili dugotrajna koma

## **OAS-M UKUPNI REZULTAT**

### **AGRESIJA**

### **RAZDRAŽLJIVOST**

### **SUICIDALNOST**

Ocjenjivanje OAS-M: U domeni Agresivnost zbrojite rezultate čestica u pojedinim kategorijama i potom pomnožite težinom za specifičnu kategoriju (x1 za kategoriju 1., x2 za kategoriju 2., x3 za kategorije 3. i 4.). Zbroj tako odvaganih rezultata kategorija 1., 2., 3. i 4. jest rezultat za domenu Agresija.

Zbroj subjektivne i otvorene razdaražljivosti jest rezultat domene Razdražljivost.

U domeni Suicidalnost odgovorite na 7.a i 7.b, isključivo, ako je ispitanik procijenjen s 4 ili više u kategoriji 7. Zbrojite 7., 7.a i 7.b i dobili ste rezultat Domene Suicidalnost.