

**Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Sveučilište u Dubrovniku
Institut Ruđer Bošković
Poslijediplomski interdisciplinarni sveučilišni studij
Molekularne bioznanosti**

Vlatka Kovač

**POVEZANOST POLIMORFIZAMA GENA ZA
MONOAMINOOKSIDAZU TIP A, DOPAMIN-BETA-
HIDROKSILAZU I KATEHOL-O-METIL TRANSFERAZU S
RAZLIČITIM OBLICIMA AGRESIVNOG PONAŠANJA U
ADOLESCENATA**

Doktorska disertacija

Osijek, 2022.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Sveučilište u Dubrovniku
Institut Ruđer Bošković
Poslijediplomski interdisciplinarni sveučilišni studij
Molekularne bioznanosti

Vlatka Kovač

**POVEZANOST POLIMORFIZAMA GENA ZA
MONOAMINOOKSIDAZU TIP A, DOPAMIN-BETA-
HIDROKSILAZU I KATEHOL-O-METIL TRANSFERAZU S
RAZLIČITIM OBLICIMA AGRESIVNOG PONAŠANJA U
ADOLESCENATA**

Doktorska disertacija

*Doktorska disertacija predložena
Sveučilišnom Vijeću za poslijediplomske interdisciplinarne doktorske studije
radi stjecanja akademskog stupnja
doktora molekularnih bioznanosti - modul biomedicina*

Osijek, 2022.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Sveučilište u Dubrovniku

Institut Ruđer Bošković

Poslijediplomski interdisciplinarni sveučilišni studij Molekularne bioznanosti

Znanstveno područje: Interdisciplinarno područje znanosti

Znanstvena polja: Biologija i Temeljne medicinske znanosti

Povezanost polimorfizama gena za monoaminooksidazu tipa B, dopamin-beta-hidroksilazu i katehol-o-metil transferazu s različitim oblicima agresivnog ponašanja u adolescenata

Vlatka Kovač

Disertacija je izrađena u Zavodu za dječju i adolescentnu psihijatriju KBC Osijek, ordinaciji obiteljske medicine Doma zdravlja Osijek i Laboratoriju za molekularnu neuropsihijatriju Zavoda za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu

Mentori: prof. dr. sc. Nela Pivac, znanstvena savjetnica u trajnom zvanju i izv.prof. prim.dr. sc. Katarina Dodig Ćurković, znanstvena savjetnica

Kratki sažetak doktorskog rada:

Različiti oblici agresivnog ponašanja se često javljaju u mladim. Cilj je bio istražiti povezanost *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 polimorfizama s agresijom te pronaći lako dostupne genetske pokazatelje agresije. *COMT* rs4680 Met alel je bio češći u muških agresivnih dok je CT genotip *DBH* rs1611115 bio češći u ženskih verbalno agresivnih prema neagresivnim ispitanicima. *MAOB* rs1799836 polimorfizam bio je povezan s hiperkinetskim, psihotičnim, anksioznim i depresivnim poremećajima u ženskih ispitanica te sa težinom anksioznih simptoma u svih ispitanika. Rezultati su pokazali različitu spolom uvjetovanu povezanost tih genetskih varijanti s agresijom i mentalnim poremećajima u mladeži.

Broj stranica: 175

Broj slika: 21

Broj tablica: 24

Broj literaturnih navoda: 425

Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: agresivno ponašanje, adolescencija, polimorfizmi, monoaminooksidaza tipa B, dopamin beta-hidroksilaza, katehol-o-metiltransferaza

Datum obrane: 14. siječnja 2022.

Povjerenstvo za obranu:

1. Prof.dr.sc. Neven Žarković, znanstveni savjetnik u trajnom zvanju (predsjednik Povjerenstva)
2. Doc.dr.sc. Dubravka Švob Štrac (član Povjerenstva)
3. Izv.prof.dr.sc. Marina Šagud (član Povjerenstva)
4. Izv.prof.prim.dr.sc. Suzana Uzun (zamjena člana Povjerenstva)
5. Dr.sc. Gordana Nedić Erjavec, viši znanstveni suradnika (zamjena člana Povjerenstva)

Disertacija je pohranjena u: Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici Zagreb, Ul. Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb; Gradskoj i sveučilišnoj knjižnici Osijek, Europska avenija 24, Osijek; Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Trg Sv. Trojstva 3, Osijek.

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek
University of Dubrovnik
Ruder Bošković Institute
University Postgraduate Interdisciplinary Doctoral Study of Molecular Biosciences
Scientific Area: Interdisciplinary Area of Science
Scientific Fields: Biology and Basic Medical Sciences

Association of the gene polymorphisms for monoamine oxidase type B, dopamine-beta-hydroxylase and catechol-o-methyltransferase with various forms of aggressive behaviour in adolescents

Vlatka Kovač

Thesis performed at: Department for Child and Adolescent Psychiatry, Clinical Hospital Center Osijek, Family Medicine, Osijek Health Center, and Laboratory for Molecular Neuropsychiatry, Division of Molecular Medicine, Ruđer Bošković Institute, Zagreb

Supervisors: Professor Nela Pivac, PhD, senior scientist, permanent position and Associate Professor Katarina Dodig Ćurković, PhD, senior scientist

Short abstract:

Different forms of aggressive behaviour are frequent in youth. The aim was to evaluate the association of *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 and *MAOB* rs1799836 polymorphisms with aggression and to find easy available genetic markers of aggression. *COMT* rs4680 Met allele was more frequent in male aggressive, while CT genotype of the *DBH* rs1611115 was more frequent in female verbally aggressive vs. non-aggressive subjects. *MAOB* rs1799836 polymorphism was associated with hyperkinetic, psychotic, anxious and depressive disorders in female subjects, and with the severity of anxious symptoms in all participants. Results have shown different, sex-dependent associations of these genetic variants with aggression and mental disorders in youth.

Number of pages: 175

Number of figures: 24

Number of tables: 21

Number of references: 425

Original in: croatian

Key words: aggressive behaviour, adolescence, polymorphisms, monoamine oxidase type B, dopamine-beta-hydroxylase and catechol-o-methyltransferase

Date of the thesis defense: January 14, 2022

Reviewers:

1. Professor Neven Žarković, PhD, senior scientist, permanent position (President of the review committee)
2. Assistant Professor Dubravka Švob Štrac (reviewer)
3. Associate Professor Marina Šagud, MD, PhD (reviewer)
4. Associate Professor Suzana Uzun, MD, PhD (substitute reviewer)
5. Research associate Gordana Nedić Erjavec, PhD (substitute reviewer)

Thesis deposited in: National and University Library in Zagreb, Ul. Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb; City and University Library of Osijek, Europska avenija 24, Osijek; Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Trg Sv. Trojstva 3, Osijek.

Veliko hvala svima koji su na bilo koji način pomogli u izradi ove doktorske disertacije:

- mojim mentoricama, prof.dr.sc. Neli Pivac, znanstvenoj savjetnici i izv.prof.prim.dr.sc. Katarini Dodig-Ćurković na motivaciji, stručnim i znanstvenim savjetima te nesebičnoj podršci i razumijevanju tijekom izrade disertacije.

- ordinaciji obiteljske medicine u DZ Osijek (doc.dr.sc. Mario Ćurković, dr.med.) te znanstvenicima iz Laboratorija za molekularnu neuropsihijatriju Instituta Ruđer Bošković (posebno dr.sc. Gordani Nedić Erjavec i dr.sc. Matei Nikolac Perković, znanstvenim suradnicama) na osobnom i stručnom angažmanu

- mojoj obitelji na nesebičnoj podršci, razumijevanju i bezuvjetnom strpljenju, ne samo tijekom izrade ove doktorske disertacije nego i u svakodnevnom životu

- svim dragim kolegama i prijateljima.

"Recite hvala. Izgovarajte to često i kažite sa značenjem. "
Marne Levine

Hvala mojoj djeci – Luciji i Ani.

Hvala suprugu Damiru.

Hvala majci Mariji, pokojnom ocu Stjepanu i sestri Mireli.

Hvala vam što ste važan dio moje priče.

Uvijek ste vjerovali u mene.

Hvala vam.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Adolescencija	2
1.1.1. Tjelesne promjene u adolescenciji	3
1.1.2. Kognitivne promjene u adolescenciji.....	5
1.1.3. Psihičke promjene u adolescenciji	6
1.2. Agresivnost.....	10
1.3. Neki od oblika autoagresivnog ponašanja u adolescenata	12
1.3.1. Samoozljeđivanje	12
1.3.2. Samootrovanje (intoksikacija) alkoholom i lijekovima	13
1.3.3. Poremećaji uzimanja hrane	14
1.3.4. Uporaba i zlouporaba psihoaktivnih tvari.....	15
1.3.5. Hiperkinetski poremećaji	16
1.3.6. Poremećaji ophođenja	18
1.4. Kateholamini i serotonin	18
1.4.1. Sinteza kateholamina	20
1.4.2. Razgradnja kateholamina.....	21
1.4.3. Funkcija kateholamina	23
1.5. Monoamini i agresija.....	30
1.6. Serotonin i agresija.....	31
1.7. Liječenje agresije.....	35
1.8. Polimorfizmi <i>COMT</i> rs4680, <i>DBH</i> rs1611115 i <i>MAOB</i> rs1799836 i agresija.....	35
1.9. <i>COMT</i> i promjene ponašanja	36
1.10. <i>DBH</i> i promjene ponašanja.....	38
1.11. <i>MAO-B</i> i poremećaji ponašanja	39
2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....	42
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	44
3.1. Opći cilj	45
3.2. Specifični ciljevi.....	45
4. MATERIJALI I METODE	46
4.1. Ispitanici	47
4.2. Psihometrijski instrumenti	48
4.2.1. Samoocjenska skala za procjenu agresivnosti (eng. Overt aggression symptom check list - OAS).....	48
4.2.2. Beckova samoocjenska skala za depresiju (eng. Beck Depression Inventory – BDI)	
4.2.3. Beckov protokol za anksioznost (eng. Beck Anxiety Inventory – BAI)	49
4.3. Pridržavanje etičkih načela.....	49
4.4. Obrada uzoraka krvi	50
4.4.1. Izdvajanje genomske DNA iz krvi metodom isoljavanja	50

4.4.2.	Genotipizacija s obzirom na polimorfizme gena COMT, DBH i MAOB	51
4.5.	Statistička analiza podataka	53
5.	REZULTATI.....	56
5.1.	Demografski i klinički podaci	56
5.2.	Povezanost kliničkih parametara s agresijom	60
5.3.	Povezanost polimorfizama <i>COMT</i> rs4680, <i>DBH</i> rs1611115 i <i>MAOB</i> rs1799836 s agresijom.....	69
5.4.	Povezanost kliničkih parametara s anksioznim i depresivnim simptomima.....	83
5.5.	Povezanost polimorfizama <i>COMT</i> rs4680, <i>DBH</i> rs1611115 i <i>MAOB</i> rs1799836 s anksioznim i depresivnim simptomima	86
6.	RASPRAVA	91
6.1.	Agresija i psihijatrijski poremećaji	93
6.2.	Povezanost polimorfizama <i>COMT</i> rs4680, <i>DBH</i> rs1611115 i <i>MAOB</i> rs1799836 s agresijom u mladića i djevojaka	99
6.3.	<i>COMT</i> rs4680 i agresija u muških ispitanika.....	103
6.4.	<i>DBH</i> rs1611115 i agresija u muških ispitanika.....	109
6.5.	<i>MAOB</i> rs1799836 i agresija u muških ispitanika.....	111
6.6.	Polimorfizmi <i>COMT</i> rs4680, <i>DBH</i> rs1611115 i <i>MAOB</i> rs1799836 i agresija kod ženskih ispitanica	113
6.7.	<i>COMT</i> rs4680 i agresija kod ženskih ispitanica.....	114
6.8.	<i>DBH</i> rs1611115 i agresija kod ženskih ispitanica.....	116
6.9.	<i>MAOB</i> rs1799836 i agresija kod ženskih ispitanica.....	118
6.10.	Polimorfizmi <i>COMT</i> rs4680, <i>DBH</i> rs1611115 i <i>MAOB</i> rs1799836 u ispitanika s poremećajima u ponašanju, ADHD-om, psihotičnim poremećajima, anksioznim i depresivnim poremećajima, i poremećajima u prehrani	120
6.11.	Polimorfizmi <i>COMT</i> rs4680, <i>DBH</i> rs1611115 te <i>MAOB</i> rs1799836 i komponente agresije	124
7.	ZAKLJUČCI.....	129
8.	LITERATURA	131
9.	SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU.....	164
10.	SUMMARY	167
11.	POPIS KRATICA.....	170
12.	ŽIVOTOPIS.....	174

1. UVOD

1. UVOD

1.1. Adolescencija

Pojam adolescencija (mlado doba, mladost) potiče od latinske riječi *adolescere* i prema Gowersu (2005) obuhvaća razdoblje između djetinjstva i odrasle dobi. Psiholog G. Stanley Hall (1904) je prvi opisao adolescenciju kao zasebnu razvojnu fazu i nadjenio joj naziv adolescencija od latinske riječi *adolescentia* što znači mladost, mladenaštvo. Okarakterizirao ju je kao razdoblje „bure i oluje“. V. Rudan u djelu „Normalni adolescentni razvoj“ citira pisca Charlesa Dickensa koji je slikovito opisao adolescenciju: „Ona je najbolje razdoblje života, ona je najgore razdoblje života, ona je doba mudrosti, ona je doba ludosti” (Rudan, 2004). Adolescencija podrazumijeva intenzivne fiziološke i hormonske promjene praćene intenzivnim procesima maturacije psihičkih resursa.

Adolescentnu razvojnu fazu karakteriziraju brojne promjene. Sazrijeva se fizički, psihički, emocionalno, kognitivno, seksualno i socijalno. Pubertet je naziv za fizičke promjene koje se događaju u tom vremenskom periodu. Adolescenti su vrlo osjetljiva skupina mladih ljudi, a u traženju i izgradnji osobnosti podložni su različitim utjecajima. U potrazi su za vlastitim identitetom i skloni su eksperimentiranjima. Oni postavljaju temelje za svoju budućnost te izgrađuju samopoštovanje i vlastitu ličnost (Rudan, 2004). Ukoliko ne steknu dovoljno samopoštovanja, adolescenti će biti u većem riziku od tjelesnih i mentalnih oboljenja, a moguće su poteškoće prilikom osamostaljivanja, zapošljavanja te je povećana mogućnost rizičnog ponašanja (Trzesniewski i sur., 2006). U adolescentnim godinama javljaju se promjene u sastavu tijela (mjesto i količina tjelesne masti), tjelesna kondicija i smanjena osjetljivost inzulina. Također, mijenja se prehrana, količina tjelesne aktivnosti, prelazi se na sjedilački način života što povećava mogućnost za razvoj depresije i loših osjećaja (Alberga i sur., 2012). Početak adolescencije je u oba spola karakteriziran fizičkim i biološkim promjenama koje će se odraziti na ponašanje adolescenta, njegove interese, kvalitetu afektivnog života, dok je kraj ove faze života teže definirati. Određen je sociološkim i psihološkim zakonitostima (Rudan, 2004).

Ipak, suvremeni trendovi u istraživanju adolescencije upućuju na promjene u obilježjima adolescencije u odnosu na obilježja nekoliko desetljeća unazad (Hall, 1904; Levy-Warren, 1996; Gluckman i sur., 2007).

Adolescencija traje duže i raznolikija je od one koju dozvoljavaju opisi u ranijim teorijama i istraživanjima adolescencije (Briggs, 2008). Produljen je period tranzicije u odraslu dob, a to se očituje u činjenici da su duže ovisni o roditeljima, duže ostaju u

roditeljskom domu, kasnije se osamostaljuju, dulje se školuju, kasnije se zapošljavaju i formiraju obitelji.

1.1.1. Tjelesne promjene u adolescenciji

Adolescencija započinje fizičkim promjenama. Doba pojavnosti i priroda puberteta većinom su određeni genetikom, ali se smatra da ishrana, opće zdravstveno stanje kao i porođajna težina imaju utjecaja na početak puberteta. Djevojke ulaze u pubertet ranije od momaka (Rudan, 2004). Postoji predodređen način odvijanja pubertetskog procesa. Neuroendokrini sustav kojeg čine hipotalamus, hipofiza i ciljna endokrina tkiva reguliraju lučenje hormona u cijelom organizmu (Pivac, 2008). To je hijerarhijski integriran sustav u kojem hipotalamus započinje s oslobađanjem hormona koji utječu na prednji i stražnji režanj hipofize, a glavna endokrina žlijezda svoje hormone oslobađa u krvotok i utječe na sve druge endokrine ciljne organe. Cijeli sustav je reguliran pomoću negativne povratne sprege, što znači da kada se postigne učinak i dovoljna razina određenog hormona, dolazi do inhibicije oslobađanja hormona iz hipotalamusa i sve se vraća u ravnotežu. Hormoni su drugi glasnici koji utječu kao posrednici na fiziološke funkcije i procese, metabolizam, rast, razvoj, probavu, spavanje, kretanje, reprodukciju, odnosno ponašanje. Hipotalamus luči brojne neurohormone koji potiču (stimuliraju) ili koče (inhibiraju) oslobađanje hormona iz hipofize, a koji pak utječu na ciljna tkiva i potiču oslobađanje ciljnih hormona (Pivac, 2008). Tako se iz hipotalamusa oslobađa:

1) hormon koji oslobađa tireotropin (TRH) koji potiče oslobađanje tireostimulirajućeg hormona (TSH) koji utječe na štitnu žlijezdu na oslobađanje tiroidnih hormona (trijodtironin ili T3 i tiroksin ili T4), ali i potiče oslobađanje prolaktina (PRL);

2) hormon koji oslobađa gonadotropine (GnRH) koji potiče oslobađanje folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) a koji utječu na gonade;

3) hormon koji oslobađa adrenokortikotropni hormon (CRH) koji potiče oslobađanje prekursora hormona proopiomelanokortina iz koje se oslobađa, među ostalim aktivnim peptidima i adrenokortikotropni hormon (ACTH) koji utječe na koru nadbubrežne žlijezde i potiče oslobađanje kortizola;

4) hormon koji oslobađa hormon rasta (GHRH), koji utječe na oslobađanje hormona rasta (GH) koji djeluje na rast tkiva u organizmu;

5) somatostatin, hormon koji inhibira oslobađanje hormona rasta, tireostimulirajućeg hormona i inzulina;

6) dopamin (neurotransmiter i neurohormon) koji koči oslobađanje prolaktina, luteinizirajućeg hormona (LH) folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i tireostimulirajućeg hormona (TSH).

Njihovi učinci su prikazani u Tablici 1.1. Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda se aktivira u odgovoru na stres: taj proces započinje sintezom CRH u paraventricularnoj jezgri hipotalamusa, koji stimulira sintezu ACTH u hipofizi ali aktivira i regiju lokus ceruleus, te povećava noradrenergičku aktivnost; ACTH potiče oslobađanje glukokortikoidnih hormona (u ljudi je glavni predstavnik te skupine hormona kortizol, a u glodavaca kortikosteron) iz kore nadbubrežne žlijezde koji nadziru odnosno inhibiraju vlastito oslobađanje putem sustava negativne povratne sprege na razini hipotalamusa i hipofize gdje smanjuju oslobađanje CRH i ACTH. Glukokortikoidi posjeduju različite i značajne učinke, potiču glukoneogenezu, inhibiraju reakcije imunog sustava, te povećavaju metabolizam masti i proteina, a oslobađaju se ovisno o dnevnom ritmu pa je razina kortizola najviša ujutro a najniža tijekom noći (Misiak i sur., 2020).

Tablica 1.1. Oslobađanje hormona iz hipotalamusa i hipofize

NEURO HORMON	PODLOŽNI HORMONI	UČINAK
TRH	TSH	↑
	PRL	↑
GnRH	LH	↑
	FSH	↑
Dopamin	PRL	↓
	LH	↓
	FSH	↓
	TSH	↓
CRH	ACTH	↑
GHRH	GH	↑
Somatostatin	GH	↓
	TSH	↓
	Inzulin	↓

Kratice:

↑ = poticanje oslobađanja hormona;
 ↓ = inhibicija oslobađanja hormona;
 CTH = adrenokortikotropni hormon (kortikotropin);
 FSH = folikulo-stimulirajući hormon;
 CRH = hormon koji oslobađa kortikotropin;
 GHRH = hormon koji oslobađa hormon rasta;
 GnRH = hormon koji oslobađa gonadotropine;
 HR = hormon rasta;
 LH = luteinizirajući hormon;
 PRL = prolaktin;
 TRH = hipofiziotropni hormon;
 TSH = tireostimulirajući hormon.

Modificirano prema:

<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/osnove-endokrinologije>

U adolescenciji su značajne hormonske promjene: hipotalamus izlučuje gonadotropin stimulirajući hormon (GnRH) koji stimulira prednji režanj hipofize. Stvara se hormon rasta i stimuliraju se gonade (spolne žlijezde). Ženske spolne žlijezde (ovariji) luče estrogen i progesteron, dok muške gonade (testisi, sjemenici) luče testosteron. Spolni organi se razvijaju kao i sekundarne spolne karakteristike stimulacijom gonada. Sve te hormonalne promjene dovode do fizičkih i psihičkih promjena u adolescenciji: do pojave dlakavosti na pubičnom, aksilarnom dijelu tijela, pojačanoj dlakavosti na nogama i podlakticama, produblјivanje glasa kod oba spola, rast grudi i širenje bokova kod djevojaka, a rast dlaka na licu i prsima kod momaka. Djevojke u ovom dobu dobivaju menstruaciju, momci počinju stvarati živu spermu (Rudan, 2004). Fizičko sazrijevanje se odvija brže nego emocionalno. Adolescent se upoznaje sa promijenjenim tijelom i načinom na koje to tijelo funkcionira. U tom periodu oni spoznaje snagu, koordinaciju i veličinu vlastitog tijela. Također, u tom razdoblju osobe shvaćaju svoje reproduktivne sposobnosti. Fizičke promjene imaju važan utjecaj na opažanje samoga sebe, odnosno stvaranje vlastitog selfa (Archibald i sur., 2003; Ninčević, 2009).

1.1.2. Kognitivne promjene u adolescenciji

Pogledi na svijet se razlikuju s obzirom na dob osobe pa tako adolescenti mijenjaju viđenje svijeta oko njih i zapažaju stvari koje do sada nisu zapažali. Sve što je apstraktno postaje razumljivije, a ideje i koncepti svijeta postaju konkretniji. To im omogućuje razvijanje mišljenja, pretpostavki i planova za budućnost. Pred njima se otvaraju novi svjetonazori na načine koji nisu prihvatljivi niti razumljivi djeci. Adolescentsko razmišljanje je konkretnog oblika i formalno je (Hitrec, 1986; Lacković-Grgin, 2006). Iz tog razloga povećava se njihov osjećaj autonomije. Pojavljuju se filozofski, politički, estetski pogledi na svijet, a razvija se i duhovno stanje osobe (Ilišin, 2002).

Adolescenti razmatraju razne mogućnosti, a znatiželja ih tjera da preispituju valjanost postojećih hipoteza kako bi bili u mogućnosti razviti svoje teorije o svijetu (Lerner i sur., 2004). Međutim, ne razvijaju samo stajališta o svijetu, već uviđaju njegove složenosti kao i složenost svog unutarnjeg, intrapsihičkog stanja. Shvaćaju da postoji dvosmislenost i neodređenost te ih nastoje shvatiti (Kroger, 2003).

Stav prema roditeljima se mijenja. U dječjoj dobi roditelje su smatrali svemoćnim i sveznajućim, a sada oni postaju obični smrtnici. Ta promjena uzrokuje brojne razmirice i teško je prihvatljiva za obje strane (i roditeljima i adolescentima). U adolescentima se dešava kaos te se može pojaviti osjećaj razočarenja, dok se roditelji mogu naći povrijeđenima, ali i ugroženima. Svi ti osjećaji dio su procesa koji se odvija u adolescentnoj fazi života, a ima

uvelike utjecaj na daljnju mogućnost razvijanja samostalnosti i proces odvajanja od roditelja i stvaranje vlastite obitelji (Rudan, 2004).

1.1.3. Psihičke promjene u adolescenciji

Psihičke promjene u adolescenciji su teže uočljivije od onih fizičkih. Predstavljaju važan dio procesa koji se događaju u adolescenciji, a vode do prijelaza iz djetinjstva u svijet odraslih (Gowers, 2005). Treba istaknuti zaštitne mehanizme koji su veoma važna karakteristika adolescencije. Oni povremeno dovode do tendencije asocijalnog ponašanja, a tu fazu prođe svaki adolescent. Iako korisni, mehanizmi obrane mogu prijeći u automatizme kojima upravlja negativna emocija što će izazvati brojna ozbiljna ograničenja u svakodnevnom životu adolescenta. Otvoreno izražavanje emocije u nekim situacijama može uzrokovati povećanu ranjivost adolescenta pa on potiskuje svoje osjećaje. Također, za njih je karakteristično da snažno i nagonski izražavaju svoje osjećaje (tuga, radost, ljutnja i tome slično). S vremenom, adolescenti razvijaju sposobnost kojom procjenjuju kada mogu izraziti svoje osjećaje i kako to učiniti s obzirom na okolinu u kojoj se nalaze. Pojedini adolescenti su uspješniji u praćenju i procjenjivanju pa samim tim i izražavanju svojih emocija. Te karakteristike su individualne, a ovisne su o vanjskim čimbenicima, kulturi te načinu pokazivanja osjećaja (facijalnim ekspresijama, vokalnim karakteristikama, gestikulacijom) (Ninčević, 2009). Karakteristike adolescencije je Marjan Ninčević u svom djelu „Izgradnja adolescentnog identiteta u današnje vrijeme“ podijelio na pozitivne i negativne karakteristike. Pod pozitivne karakteristike navedene su oduševljenje, širokogrudnost, iskrenost, kreativnost, spontanost, hrabrost, te različite sposobnosti kao što su sposobnost samopotvrđivanja, apstraktnog mišljenja, i odgovora na razvojne zadaće (Ninčević, 2009). Negativne karakteristike su neozbiljnost, nemar, lijenost, nestabilnost, ovisnost i egocentričnost (Kroger, 2003; Moshman, 2005).

Često odbijanje vlastitog tijela znači i odbijanje identifikacije s roditeljem istog spola. To može imati utjecaja na daljnji izbor partnera, može dovesti do poricanja i odbijanja funkcije rađanja i roditeljstva. Adolescenti imaju mogućnost izbora, a iz tog izbora razvit će se spolni identitet osobe. Mogućnost biranja osobe da postane majka ili otac je bitan pokazatelj nečijeg odnosa prema sebi samom. Ta mogućnost se pojavljuje krajem adolescencije, a važna je radi odnosa prema prošlosti. Nakon burne faze nagonskog života adolescenta, pojavljuje se potreba za roditeljstvom što je znak završetka formiranja spolnog identiteta, mentalnog sazrijevanja i konsolidacije kasne adolescencije. U tom periodu pojedini dijelovi ličnosti se spajaju s vanjskim realitetom zahvaljujući egu (Branje, 2008; Perry i sur.,

2011). Tada je omogućeno obvezivanje i konačan izbor. Socijalna uloga, brak, roditeljstvo i slično konačno integriraju ličnost. Problem se javlja kada dođe do velikog nesklada ili nezrelosti među biološkim sposobnostima, mogućnostima ostvarenja istih, želja, roditeljstva i kronološke dobi, odnosno kada se pojavi pseudo-realnost ili pretjerana iluzija svemoći (Ata, 2007). Normalno je da se u adolescentom dobu prođe kroz niz faza poremećaja osjećaja, stavova i slično, a postignuta razvojna zrelost nije nužno određena kronološkom dobi. Poteškoće koje se javljaju u uspostavljanju identiteta mogu rezultirati razvojem različitih psihopatoloških pojava i sindroma produžene adolescencije (Archibald, 2003). Adolescenti stječu novi, drugačiji doživljaj sebe i svojih sposobnosti (fizičkih, mentalnih i emocionalnih). Mijenja im se količina individualnosti, ali i osobne vrijednosti. Iz tih razloga adolescencija se dijeli u nekoliko pod-faza, a to su rana, srednja i kasna adolescencija. Rana adolescencija započinje pubertetom i zahvaća dobnu skupinu od 10 do 14 godina. Srednja adolescencija uključuje osobe od 15 do 18 godina, dok se kasna adolescencija proteže od 19 godine. Svaka od pod-faza ima svoje karakteristike, a kronološka dob je samo okvirna podjela (Berk, 2008). Adolescenti su u ranoj fazi svjesni da su razvijeniji no što su bili, ali smatraju da su još daleko od odraslih. Srednji adolescenti su usmjereni na vršnjake i društvo te se često suprotstavljaju odraslima. U kasnoj adolescenciji na sebe gledaju kao cjelovite osobe. Razmišljaju o budućnosti i svojim željama za budućnost. Imaju potrebu bolje upoznati odrasle i na drugačiji način u odnosu na prijašnje razdoblje. Dive se pojedinim odraslim osobama. Sve to zajedno predstavlja dio procesa u kojem se adolescent nastoji sagledati kao odrasla jedinka (Berk, 2008). Taj period je ključan za odnos s roditeljima, odnosno pokazatelj je kako će se osoba ponašati prema svojim roditeljima (Ilišin, 2002). Hedonizam i fantaziju kasni adolescenti zamjenjuju principom stvarnosti.

Opažanja svijeta i realnosti su manje narušeni psihičkim ispadima i zahtjevima, a razvojem ega postaju sve bolja i razumljivija. Upravo ego vrši sintezu različitih podražaja koja je ključ razvoja. Sva postignuća selfa moraju se reprezentirati kao iskustvo koje na koherentan način povezuje unutarnje, intrapsihičko stanje osobe s preostalim dijelom selfa. Tom integracijom stvara se identitet (Archibald, 2003).

Identitet podrazumijeva načelo svih funkcija i procesa ličnosti, a istodobno učvršćuje i objedinjuje osobu i formira njezinu cjelovitost. Može se promatrati na više razina pa tako pod biološku razinu spada karakter koji je djelomično genetski naslijeđen, psihološka razina je realna percepcija sebe, a duhovna je skup vrijednosti. Duhovna razina postavlja odnos prema nečemu ili nekome te je skup svih životnih vrijednosti (Ninčević, 2009). Identifikacija ima presudnu ulogu u izgradnji identiteta. Ona teži da vlastiti „ja“ bude što sličniji odabranom

uzoru. S obzirom na mijenjanje uzora kroz vrijeme, identifikacija se dijeli na tri tipa (prvi, drugi i treći tip identifikacije). Prva identifikacija je s nekom važnom ličnosti ili nekim herojem, druga je s prijateljem kojeg adolescenti najčešće idealiziraju, a treći tip je identifikacija sa skupinom koja će adolescentu pomoći pri usvajanju normi i društvenih vrijednosti. Odnos između identiteta i identifikacije je taj da je identitet zbroj svih identifikacija koje je osoba prevladala i ugradila njihove dijelove u kontekst svoje ličnosti (Archibald, 2003). Osoba u kasnoj fazi adolescencije spaja self i identitet u jedan entitet koji je autentičan pa je primarni cilj te faze upoznati sebe (Kroger, 2003). Prvi seksualni odnos je jedan od primjera iz života adolescenta koji zahtijeva preinake. S vremenom (u kasnoj fazi adolescencije) adolescent postaje svjestan da je seksualni odnos odraz emocionalne bliskosti i odraslo iskustvo koje je totalno drugačije od dotadašnjih seksualnih susreta (Parent i sur., 2003). Narcističke preokupacije u prethodnim fazama pomažu adolescentu u kasnoj fazi pri odvajanju od obitelji i osamostaljivanju. Partneri koje osoba odabere pomažu kasnije u stabilizaciji odraslih identifikacija. Prijašnji objekti ljubavi (roditelji) zamjenjuju se, odnosno neutraliziraju se s objektima ljubavi (partnerima) u sadašnjosti. Usredotočenost koja je se temeljila na prijašnjim važnim odnosima, sada se temelji na stvaranju novih odnosa (Kroger, 2003). Razvoj čovjeka je neujednačen pa je kraj adolescencije teško odrediti. Iz tog razloga je moguće da adolescent dosegne odraslost u različitom stupnju u različitim područjima života. Zadnje područje u kojem se osjeća doseg odraslosti je područje vlastite obitelji (Ninčević, 2009).

Slika tijela, odnosno predodžba o vlastitom tijelu je zasebna grana psihologije. Veže se za tjelesni izgled, bavi se unutrašnjim, subjektivnim reprezentacijama tjelesnog izgleda (percepcijom, mišljenjem, osjećajima). Nezadovoljstvo tijelom predstavlja razliku između percipiranog izgleda u odnosu na idealno, odnosno željeno. Kod brojnih poremećaja hranjenja, pretjerane preokupacije tijelom i izgledom, često se nalazi poremećen indeks tjelesne mase (ITM). Nezadovoljstvo tijelom, težinom i oblikom tijela mijenja se tijekom adolescencije, ali povezanost između percepcije vlastitog tijela i ITM ostaje spolno specifična. Kod ženskog spola prevladava linearan odnos između zadovoljstva i tjelesne težine, dok je kod muškog spola taj odnos zakrivljen. Dječaci/mladići/muškarci koji imaju pre malu tjelesnu težinu, kao i oni s prekomjernom, izražavaju manje zadovoljstvo tjelesnim izgledom od onih primjerene težine (Levine i sur., 2002; Babarović, 2017).

U principu su mladići zadovoljniji izgledom svojeg tijela, tjelesnom težinom, oblikom, tonusom mišića, te daju veću važnost visini i tonusu mišića naspram djevojki. Mladići nastoje povećati tjelesnu težinu. Za razliku od njih, djevojke su nezadovoljnije vlastitim izgledom te

se često odlučuju za različite načine gubitka težine bez obzira jesu li ti načini rigorozni. U predikciji kontrole tjelesne težine u literaturi se navode ITM, socijalna usporedba te subjektivni doživljaj vlastitog tijela (Mrakovčić, 2013; Erceg Jugović, 2014). Na osnovi glavnih crta, mogu se odrediti tri tipa predodžbe, a to su negativna, hipervalorizirana, i realistična (Ninčević, 2009). Negativna predodžba samoga sebe je utemeljena na negativnom doživljaju i manama koje osoba posjeduje. Karakteristika tih ljudi je da se vide kroz „crne naočale“, a na svoje pozitivne aspekte dodaju razloge kojima umanjuju njihovu pozitivnost i vrijednost. Sebe smatraju manje vrijednim u odnosu na druge, a uzrok tome može biti posljedica uspoređivanja osobe s bratom/sestrom u djetinjstvu ili s drugom djecom, vrlo strog odgoj i prevelika očekivanja od djeteta, naglašavanje njihovih neuspjeha i mana. Adolescent stvara negativnu percepciju sebe, a to može imati ozbiljne posljedice poput agresivnosti, asocijalnog ponašanja, i depresije. Pojavljuje se strah od svega što u srži koči osobu da nešto poduzme (Ninčević, 2009).

Hipervalorizirana predodžba sebe se još naziva predodžbom aureole. Karakteristika tih adolescenata je ta da precjenjuju svoje pozitivne strane, podcjenjuju druge, narcisoidni su te zauzimaju stav kako jedino oni vrijede. Takav adolescent nije u stanju uspostaviti normalne odnose. Nije sposoban podnijeti kritiku, a na kritike odgovara ironično, i to obično okrivljavanjem svih/svega drugoga. Takve osobe imaju spolne smetnje u vidu pretjerivanja i slično. Uzroci ovakve percepcije su najčešće pretjerano uzdizanje i hvaljenje osobe od strane roditelja, naglašavanje njihovih vrlina i uspjeha, zanemarivanje ograničenja i nepostojanje istih. Osobe s hipervaloriziranom predodžbom sebe odgajani su da moraju biti prvi, moraju biti najbolji, sve njihovo je najbolje. U suštini su te osobe vrlo nesigurne, ovisne o onima koji ih hvale i uzdižu, a ukoliko dožive neuspjeh nastat će kompletna pomutnja u njima jer za to nisu spremni (Moshman, 2005).

Realistična predodžba samoga sebe je obilježena blagostanjem. Karakteristika je osoba koje su se jasno identificirale te su na odličnom putu prema zrelosti. Te osobe smatraju da vrijede drugi, ali da vrijedi i on/ona. Prihvaćaju svoje mane, svjesni su ih, ali istodobno su upoznati i sa svojim pozitivnim stranama i vrlinama koje posjeduju. Uravnotežena su ličnost (Tanti i sur., 2011). Glavna odgojna zadaća je usmjeriti adolescenta i odgojiti ga na način da postigne realističnu predodžbu sebe kako bi mu omogućili zdravo odrastanje u odgovornu, samostalnu osobu s empatijom prema drugima (Ninčević, 2009).

1.2. Agresivnost

„Agresija je evolucijski očuvano ponašanje u većine vrsta, uključujući i ljude (Walters i sur., 2016) i ima ulogu u preživljavanju, grupnoj koheziji i spolnom odabiru, s jasno spolno specifičnim učincima i izrazom (Georgiev i sur., 2013). Pozitivni učinci agresije su osjećaj moći, kontrola ili obrana sebe ili drugih. Uobičajeno se smatra da agresija proizlazi iz negativnih osjećaja kao što su bijes i bol (Berkowitz, 1989). Međutim, ljudi uglavnom percipiraju agresivno ponašanje kao potencijalnu katarzu i poboljšanje raspoloženja (Bushman i sur., 2001).

Agresivno ponašanje, osim što predstavlja visok rizik za ozljede, negativno utječe na društvo u cjelini. Neadekvatna kontrola agresivnog ponašanja može dovesti do dugoročno štetnih osobnih i društvenih učinaka. Agresivno ponašanje nije jedinstveni konstrukt ponašanja. Faktorske analize agresivnog ponašanja u djece i adolescenata upućuju na različite dimenzije agresivnog ponašanja, temeljene na raznim neurobiološkim podlogama. Zajedničke odrednice su razlikovanje reaktivne (impulzivne) od proaktivne (s predumišljajem) agresije (Mathias i sur., 2007).

Reaktivna agresija je snažnije povezana s impulzivnim ponašanjem i smatra se agresivnim odgovorom na uočenu prijetnju ili provokaciju. Proaktivna agresija je povezana s bezosjećajnim osobinama, a definira se kao planirano antisocijalno ponašanje koje predviđa nagradu ili dominaciju nad drugima (Thornton i sur., 2013).

Uz te postoje i oblici otvorene i prikrivene agresije (Marsee i sur., 2011), koji se nalaze kod muške djece i adolescenata s poremećajem ponašanja (Kendler i sur., 2013). Prikriveni oblici agresije se snažno preklapaju s ponašanjima koje krše pravila, a potiču iz drugačije etiologije od otvorene agresije (Burt, 2009).

Otvoreni oblici agresije često su povezani s fizički agresivnim (udaranje, grizenje, guranje i verbalna agresivnost) i socijalno agresivnim (nanošenje štete drugima na način da se šteti njihovim društvenim odnosima: tračanje, laganje, izoliranje iz grupe) ponašanjem. Socijalna agresija pretežno se utvrđuje u djevojčica (Marsee i sur., 2014).

Agresivno se ponašanje smatra nepoželjnim u društvu te se procesom socijalizacije nastoji suzbiti. Agresivnost u ponašanju je pod utjecajem socijalnih čimbenika. Fizička agresivnost, kao i drugi oblici otvorenog izražavanja bijesa i neprijateljstva, mogu biti zakočeni, pa se agresivnost pokazuje samo na verbalnom planu (zajedljivost, izrugivanje, i vikanje). U današnje vrijeme još uvijek ne postoji općeprihvaćena teorija nastanka agresivnosti, stoga se može zaključiti da je to pojava uzrokovana raznim čimbenicima. Sukladno navedenom, etnolozi (K. Lorenz) agresivnost promatraju kao evolucijski obrazac

reakcije na određene podražaje; psihoanalitičari kao manifestaciju *tanatosa* (pretpostavljenog nagona smrti), dok sljedbenici A. Adlera vide želju za vladanjem i moći.

Prema Dollard i Miller (1939), agresivnost predstavlja posljedicu frustracije, međutim teoretičari socijalnoga učenja smatraju agresivnost kao naučeno ponašanje. U završnoj fazi psihoterapije djeluje pozitivno oslabljujući ovisnost bolesnika o terapeutu.

U psihologiji se agresivnost smatra nasilnim ljudskim ponašanjem. U povijesti se pojavljuje kao tehnički termin i označava "neizazvan napad", dok se kasnije u širem smislu koristi često i kao inačica za ljutnju i napadačko ponašanje. U ljudskom ponašanju razlikuju se barem dva oblika agresivnosti: impulzivna i instrumentalna. Smatra se da su u praksi vrlo često teško razlučivi, no jasno se zapaža razlika kod napada zbog jakih afekata i napada npr. vojne osobe za vrijeme rata koji je legitimitet dobio od društva.

Agresivnost je elementarno svojstvo ponašanja ljudi kroz sve vremenske periode i sve društvene sustave. Pojam agresivnost često koristimo u svakodnevnoj komunikaciji. On podrazumijeva napad jedne osobe na drugu, ponašanje životinje tijekom potrage za plijenom, čak i opis nevremena. Specifičnija definicija agresivnosti podrazumijeva vrste ponašanja koja imaju svrhu ozlijediti osobu prema kojoj je usmjerena (Dollard i sur., 1939).

Pozitivni učinci agresije su: osjećaj moći, kontrola ili obrana sebe ili drugih. Radi agresivnog ponašanja pojedinca ili grupe vode se ratovi, a čovječanstvo gubi pravo na miran život.

Integritet čovjeka, kako biološki, tako i socijalni, je najveće bogatstvo kojim raspolazemo. Narušavanje integriteta je opasno i sukladno tomu biva moralno i kazneno sankcionirano. Zabrinjavajući su podatci o sve češćim, brutalnijim agresivnim ispadima, ali i u sve ranijoj životnoj dobi (Degmečić, 2008). Niz je škola koje se bave objašnjenjima nastanka agresivnosti. Tri su glavne škole koje zastupaju različite pravce i definiraju: agresivnost kao instinkt, agresivnost kao predvidiva reakcija na određeni podražaj i agresivnost kao naučeno ponašanje.

Navedene škole stvaraju kontinuum gdje se na jednoj strani agresivnost smatra posljedicom urođenih čimbenika, a na drugoj strani posljedicom vanjskih čimbenika. Većina prijepora se svodi na dilemu "priroda nasuprot odgoju" ("nature vs. nurture") (Degmečić, 2008).

Brojne su klasifikacije oblika agresivnosti. A. Buss dijeli agresivnost na slijedeći način:

- fizička agresivnost (napad pojedinca na drugog pojedinca ili grupu pojedinaca)
- verbalna agresivnost (verbalno nanošenje štete - odbacivanje, prijetnje, kritiziranje)

- direktna agresivnost (neposredno nanošenje bola i štete)
- indirektna agresivnost (teško je prepoznati agresora; verbalna i fizička)
- aktivna agresivnost (aktivno nanošenje štete i boli)
- pasivna agresivnost (teško dokazivo; nije direktno niti neposredno usmjereno prema drugom)
- heteroagresivnost (svaki oblik agresije usmjeren prema drugim osobama)
- autoagresivnost (agresivnost usmjerena prema sebi).

K. Moyer (1968) razlikuje slijedeće oblike agresivnog ponašanja:

- pljačkaška (grabežljivska) agresivnost (dovodi do povrede ili smrtnog ishoda)
- strahom izazvana agresivnost (karakterizirana izazivajućim ili prijetećim ponašanjem; obično joj prethodi pokušaj bijega)
- razdražljiva agresivnost (prethodi joj intenzivan osjećaj ljutnje ili bijesa)
- teritorijalna agresivnost (napad na teritorij)
- roditeljska, posebno majčinska agresivnost (odbrana potomstva)
- agresivnost vezana uz spol (uglavnom prema osobama istog spola; može biti pojačana prisutnošću suprotnog spola)
- instrumentalna agresivnost (posljedica mijenjanja pojedinca kroz proces učenja, te je izazvana radi određene koristi) (Gottfredson i sur., 1990).

1.3. Neki od oblika autoagresivnog ponašanja u adolescenata

1.3.1. Samoozljeđivanje

Samoozljeđivanje predstavlja čin agresije prema sebi, odnosno nanošenje fizičke ozljede samom sebi, bilo da se radi o nanošenju manjih rana i ogrebotina koje su prolazne ili pak o dubljim ranama koji ostavljaju trajne ožiljke. Neki od oblika samoozljeđivanja su: rezanje po vlastitom tijelu (s oštrim predmetima poput žileta, noža, skalpela s nakanom nanošenja boli), udaranje tijela s nekim težim predmetom ili pak nabijanje na šiljate predmete, paljenje tijela (cigareta, svijeća, šibice), guranje predmeta kroz šupljinu u tijelu, namjerno lomljenje kostiju i činjenje masnica po tijelu ili čupanje kose. Prema Beauchaineu

(2007) samoozljeđivanje predstavlja vrlo zabrinjavajući poremećaj ponašanja. Pojavljuje se u sklopu kliničke slike različitih psihijatrijskih poremećaja (od anksioznog, depresivnog sve do psihotičnih poremećaja, ali i poremećaja ponašanja, poremećaja hranjenja, zlorabe tvari i dr.), ali i kod osoba bez kliničke dijagnoze. Razlikuju se suicidalni oblik od nesuicidalnog oblika samoozljeđivanja s obzirom na broj pokušaja, ozlijeđene regije, stresne čimbenike i s obzirom na motivaciju (Beauchaine i sur., 2007; Csorba i sur., 2009). Mogući zajednički čimbenici su: impulzivnost, agresivnost, opsesivno-kompulzivno ponašanje, negativno samopoštovanje, disocijacija, postojanje traumatskog događaja u djetinjstvu, narušena dinamika unutar primarne obitelji, te osjetljivost na kulturološke pojave (Skarderud i Sommerfeldt, 2009).

Prevalencija samoozljeđivanja u populaciji adolescenata kreće se između 13 i 21%, uglavnom započinje s 12 ili 13 godina, a vrhunac je oko 16. godine (Caroll i sur., 2014; Groschwitz i sur., 2015), a nakon 17-te godine incidencija naglo opada i smanjuje se ulaskom u mlađu odraslu dob (Plener i sur., 2015). Oko 1% onih osoba koji se samoozljeđuju nastavljaju i u mlađoj odrasloj dobi (Moran i sur., 2012). Vezano je uz niz psiholoških teškoća i učestalije je u adolescentica (Plener i sur., 2009; Hawton i sur., 2012). Što se tiče razlike u spolovima, do dvanaeste godine samoozljeđivanje je učestalije kod dječaka, a kasnije je udio djevojčica koje se samoozljeđuju najmanje dva puta veći (Goodman i Scott, 2012). CASE studija je utvrdila da je udio čak 3.42 puta veći u korist djevojčica (Madge i sur., 2008). Dječaci koriste brutalnije metode, pa je tako veća i vjerojatnost fatalnoga ishoda (Mergl i sur., 2015). Djevojčice najčešće čine rezne rane, a dječaci udaranje i paljenje (Brunner i sur., 2014). Većina osoba koje se samo ozljeđuje koristi višestruke metode samoozljeđivanja, primjerice grebanje s rezanjem i paljenjem kože (Sičić i Mužinić, 2008; Ercegović i sur., 2018).

Samoozljeđivanje je često kod osoba oboljelih od poremećaja prehrane, s prevalencijom od oko 13 do 68% (Skarderud i Sommerfeldt, 2009). Bjelačka populacija, osobe alternativnih supkultura i starosjedioci također imaju veću stopu samoozljeđivanja.

1.3.2. Samootrovanje (intoksikacija) alkoholom i lijekovima

U današnje vrijeme, alkohol je u mnogim zemljama i kulturama najčešće korišteni depresant središnjeg živčanog sustava. Uzrokuje značajan morbiditet, ali i mortalitet. Prema MKB-10 klasifikacijskim kriterijima, najznačajnija obilježja intoksikacije alkoholom su prisutnost smetnji razine svijesti, kognicije, percepcije, afekta ili ponašanja ili drugih

psihofizioloških funkcija i odgovora. Opisuje se disinhibirano ponašanje ili psihološke promjene (agresivno ponašanje ili neodgovorno seksualno ponašanje, promjenjivo raspoloženje, narušeno rasuđivanje, ali i socijalno i radno funkcioniranje), a javlja se tijekom ili kratko nakon uzimanja alkohola. Ove promjene su praćene evidentno nerazumljivim govorom, nekoordinacijom, nestabilnim hodom, nistagmusom, oštećenjem pažnje i pamćenja ili stuporom i komom. Klinička slika je nalik onoj kod intoksikacije benzodiazepinima ili barbituratima. Kod adolescenata se često kao komorbiditet javlja poremećaj u ponašanju i antisocijalno ponašanje.

Kod samootrovanja lijekovima ili intoksikacije lijekovima najčešće je uzimanje sedativa, hipnotika i anksiolitika. Klinička slika se manifestira izraženim neprilagođenim ponašanjem ili psihološkim promjenama koje su se razvile tijekom ili kratko nakon uzimanja navedenih psihofarmaka. Tijekom ili kratko nakon uzimanja navedenih lijekova dolazi do razvoja jednog ili više od slijedećih znakova: nerazumljiv govor, nekoordiniranost, nesiguran hod, nistagmus, poremećaji pažnje i pamćenja, stupor ili koma. Mladi ljudi obično ih počinju uzimati u ranoj adolescenciji, no međutim, s vremenom dolazi do ovisnosti odnosno zlorabe ovih lijekova što za posljedicu može imati teška psihička i fizička oštećenja. Naročito je opasno uzimanje ove skupine lijekova u kombinaciji s alkoholom, što može biti popraćeno depresijom koja može biti dovoljno jaka da dovede do pokušaja suicida odnosno suicida. Adolescentice su sklonije uzimanju ove skupine lijekova u odnosu na adolescente i češće upravo ove lijekove izabiru za pokušaj suicida (Dodig-Ćurković, 2010).

1.3.3. Poremećaji uzimanja hrane

Anoreksija je poremećaj koji karakterizira namjerno gubitak tjelesne težine, kada bolesnik sam uvjetuje i/ili održava smanjenu tjelesnu težinu. Prema MKB-10 klasifikacijskim kriterijima za anoreksiju tjelesna težina održava se na najmanje 15% ispod očekivane tjelesne težine; gubitak na tjelesnoj težini induciran je izbjegavanjem "hrane koja deblja", namjernim izazivanjem povraćanja, "čišćenjem" koje izaziva bolesnik, pretjeranim vježbanjem, uporabom tvari koje suprimiraju apetit i/ili uporabom diuretika. Izmijenjena percepcija sheme vlastitog tijela; smatra se da se radi o raširenom endokrinom poremećaju koji uključuje os hipotalamus-hipofiza; te ako je njegov početak prije puberteta dolazi do kašnjenja puberteta ili je pak pubertet zaustavljen.

Bulimija nervoza je sindrom koji karakteriziraju ponavljajući napadaji pretjeranog uzimanja hrane i pretjerana zaokupljenost kontrolom tjelesne mase. Najznačajnije obilježje

bulimije nervoze je prejedanje s neodgovarajućim kompenzacijskim metodama prevencije porasta tjelesne težine. Prema MKB-10 trebaju biti zadovoljeni slijedeći kriteriji: postojanje stalne zaokupljenosti hranom uz neodoljivu želju za hranom, te bolesnik podliježe epizodama pretjeranog uzimanja hrane kada konzumira velike količine hrane u kratkim vremenskim intervalima; bolesnik se pokušava suprotstaviti debljanju samo-izazivanjem povraćanja ili zlouporabom laksativa, periodima gladovanja, uzimanjem sredstava za smanjenje apetita, te tiroksina ili diuretika; podrazumijeva morbidni strah od pretilosti, te ovi bolesnici postavljaju jasno definiranu tjelesnu težinu koju smiju doseći, a također često prethodi epizoda anoreksije nervoze.

Učestalost samoozljeđivanja je oko 25 do 55% kod bolesnika s poremećajima u prehrani. Rano traumatsko iskustvo predstavlja visok rizični čimbenik koji utječe na pojavu ovog oblika autoagresivnog ponašanja (Svirko i Hawton, 2007). Kod anoreksije nervoze restriktivnog tipa u istraživanju je čak 50% ispitanica pokazivalo sklonost samoozljeđivanju oštrim predmetima (Baguelin-Pinaud i sur., 2009).

1.3.4. Uporaba i zlouporaba psihoaktivnih tvari

Prema MKB-10 klasifikaciji mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovanih uporabom psihoaktivnih tvari uzrokovani su uporabom alkohola, opioda, kanabinoida, sedativa ili hipnotika, kokaina, drugih stimulansa, uključujući i kofein, te uporabom halucinogena, duhana, hlapljivih otapala, i slično, te istovremenom primjenom više psihoaktivnih tvari. Klinički se manifestiraju kao akutna intoksikacija, štetna uporaba, sindrom ovisnosti, apstinencijski sindrom, apstinencijski sindrom s delirijem, psihotični poremećaj, amnestički sindrom ili pak rezidualni poremećaji i psihotični poremećaji s kasnim početkom, te kao drugi mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja ili neodređeni mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja. Temeljno obilježje zlouporabe psihoaktivnih tvari je obrazac neprilagođenog uzimanja psihoaktivne tvari s nepovoljnim posljedicama vezanim uz višekratno uzimanje tvari. Poremećaji vezani uz psihoaktivne tvari često se vežu uz druge duševne poremećaje (poremećaj u ponašanju kod adolescenata, antisocijalni i granični poremećaj ličnosti, shizofrenija, poremećaji raspoloženja) i otežavaju njihovo liječenje.

1.3.5. Hiperkinetski poremećaji

Hiperkinetski poremećaj naziva se još i poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (ADHD, eng. Attention Deficit Hyperactivity Disorder). Prema MKB-10 ovu skupinu poremećaja karakteriziraju: rani početak, loše usklađeno ponašanje s izrazitom nepažnjom i nedostatak ustrajnosti pri izvršavanju zadataka, a javlja se u svim situacijama i perzistira tijekom vremena. Djeca su često neoprezna, sklona nezgodama, impulzivna, agresivna, uz prisutne disciplinske poteškoće. Ovaj poremećaj nekoliko je puta učestaliji u dječaka nego u djevojčica.

ADHD predstavlja sindrom nepažnje, hiperaktivnosti i impulzivnosti. Prema petom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja (eng. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) razlikuju se tri tipa ADHD-a:

- a) oblik kod kojeg dominira nepažnja
- b) dominira hiperaktivni–impulzivni oblik
- c) kombinirani tip

Procjenjuje se kako ADHD pogađa 3 do 10% populacije školske djece. Međutim, mnogi stručnjaci smatraju kako je ADHD prečesto dijagnosticiran, najviše stoga što se mjerila netočno primjenjuju (Sanders i sur., 2019). Kod oblika kod kojeg dominira nepažnja podjednaka je učestalost u oba spola, a hiperaktivni-impulzivni oblik je 2 do 9 puta češći u dječaka. Poremećaj se često javlja prije 4. godine, a svakako prije 7. godine. Vrhunac starosti za postavljanje dijagnoze iznosi između 8 i 10 godina, no kod pacijenata kod kojih dominira nepažnja može se dijagnosticirati i nakon adolescencije (MSD priručnik dijagnostike i terapije, 2014).

Osnovni simptomi ADHD-a su nepažnja, hiperaktivnost i impulzivnost (Tablica 1.2). Dijagnozu postavlja kliničar psihijatar i temelji se na opsežnoj medicinskoj obradi koja obuhvaća razvojnu, obrazovnu i psihološku obradu.

Tablica 1.2. Poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (ADHD) i njegovi podtipovi i simptomi.

Modificirano prema petom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, 2013)

ADHD	Simptomi i/ili ponašanja koja perzistiraju 6≥ mjeseci u 2≥ domene (npr. škola, dom, crkva). Simptomi su negativno utjecali na akademsko, socijalno i/ili profesionalno funkcioniranje. Kod bolesnika u dobi <17 godina, potrebno je 6≥ simptoma; a u starijih od 17 godina potrebno je 5≥ simptoma.
Dijagnostički kriteriji za tip kod kojeg dominira nepažnja	<ul style="list-style-type: none"> • Slaba vještina slušanja • Gubi i/ili zagubi predmete potrebne za izvršavanje aktivnosti ili zadataka • Zaokupljen vanjskim ili nevažnim podražajima • Zaboravlja svakodnevne aktivnosti • Smanjena pažnja • Nedostaje sposobnost izvršavanja školskih i drugih zadataka ili praćenja uputa • Izbjegava ili nije voljan započeti domaću zadaću ili aktivnosti koje zahtijevaju koncentraciju • Ne uspijeva se usredotočiti na detalje i/ili čini nepromišljene pogreške u školskim zadacima ili općenitim zadacima
Dijagnostički kriteriji za tip kod kojeg dominira hiperaktivnost/impulzivnost	<p>Simptomi hiperaktivnosti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vrpolti se dok sjedi ili je prisutan nemir u nogama/rukama • Izraženi nemir koji je teško kontrolirati • Izgleda kao da vozi "motor" ili je često "u pokretu" • Nedostaje sposobnost mirnog igranja i bavljenja slobodnim aktivnostima • Nesposoban sjediti u razredu (školi) • Pretjerano pričljiv <p>Simptomi impulzivnosti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poteškoće u čekanju na red • Prekida ili zadire u razgovore i aktivnosti drugih • Impulzivno odgovora prije dovršetka pitanja
Dodatni dijagnostički kriteriji	<ul style="list-style-type: none"> • Simptomi prisutni prije dobi od 12 godina • Simptomi se ne mogu bolje objasniti različitim psihijatrijskim poremećajem (npr. poremećaji raspoloženja, anksiozni poremećaji) i ne javljaju se isključivo tijekom psihotičnog poremećaja (npr. shizofrenija) • Simptomi nisu isključivo manifestacija opozicijskog ponašanja
Klasifikacija	<p>Kombinirani tip:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacijent zadovoljava kriterije i za nepažljivost i za hiperaktivnost/impulzivnost u zadnjih 6 mjeseci <p>Pretežno nepažljiv tip:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacijent ispunjava kriterij za nepažljivost, ali ne i hiperaktivnost/impulzivnost u proteklih 6 mjeseci <p>Pretežno hiperaktivni /impulzivni tip:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacijent ispunjava kriterij za hiperaktivnost/impulzivnost, ali ne i za nepažnju unazad 6 mjeseci <p>Simptomi se klasificiraju kao blagi, umjereni ili ozbiljni.</p>

1.3.6. Poremećaji ophođenja

Ova skupina poremećaja prema MKB-10 je definirana prisutnošću ponavljajućih i trajnih obrazaca disocijalnog, agresivnog ili prkosnog ponašanja. Ono uključuje i teže prijestupe od socijalno očekivanih prema dobi, dakle ozbiljnije je od dječjih nepodopština ili adolescentnog bunta. Izolirane disocijalne ili kriminalne aktivnosti nisu same po sebi osnova za dijagnozu, koja podrazumijeva dugotrajne obrasce ponašanja.

Navedeni poremećaj često je popraćen nepovoljnom psihosocijalnom okolinom uključujući narušene obiteljske odnose i loš uspjeh u školi. Učestaliji je u dječaka.

1.4. Kateholamini i serotonin

Komunikacija između neurona se događa preko sinaptičke pukotine. Neuroni proizvode i provode akcijski potencijal duž aksona, zatim se prenosi signal preko sinapse otpuštajući neurotransmitore koji aktiviraju reakciju u drugom neuronu ili ciljnoj stanici (npr. mišićna stanica, većina egzokrinih i endokrinih stanica). Prema Stahlu (2017) signal može stimulirati ili inhibirati ciljnu stanicu, ovisno o neurotransmitorima i receptorima na koje djeluje. Dakle, sinapsa je glavno mjesto djelovanja neurotransmitora. Neurotransmitori su kemijski spojevi, odnosno signalne molekule različite veličine, pohranjene u vezikulama, koje su smještene u presinaptičkim završecima neurona. S obzirom da su molekule neurotransmitora topive u vodi, ne mogu slobodno difundirati kroz lipidnu membranu i stoga su im za to potrebni određeni mehanizmi koji će omogućiti njihovo oslobađanje iz presinaptičkih završetaka, kao i vezivanje za specifični receptor.

Postoji više od 100 poznatih različitih tvari koje imaju mogućnost djelovati poput neurotransmitora, ali ipak je nekoliko njih izuzetno važnih za prijenos osnovnih informacija u tijelu; od osjeta, motorike, preko kognicije do uloge u autonomnim središtima živčanog sustava. U središnjem živčanom sustavu (SŽS) je identificirano više od 20 spojeva koji posjeduju funkcionalnost neurotransmitora. Jedan dio njih mogu djelovati i kao hormoni, proizvodnjom u žlijezdama; ispuštajući se u krv i djelujući na udaljenim mjestima u tijelu. Kako bi neurotransmitor mogao djelovati, mora postojati funkcionalan mehanizam sinteze, otpuštanja iz sinaptičkog završetka, mehanizam djelovanja na pojedine receptore i mehanizam uklanjanja iz sinaptičke pukotine. Da bi neku molekulu mogli definirati kao neurotransmitor, ona mora imati razvijene sustave sinteze, pohrane, njegovog oslobađanja iz

neurona procesom egzocitoze, mora djelovati na specifične membranske receptore i posjedovati određeni mehanizam inaktivacije (Widmaier i sur., 2003).

S obzirom na navedene kriterije, neurotransmitori su podijeljeni u dvije velike skupine prvenstveno na osnovu njihove veličine: neurotransmitore male molekularne mase i neuropeptide. U niskomolekularne neurotransmitore pripadaju: acetilkolin, aminokiselinski neurotransmitori, biogeni amini, odnosno kateholamini.

Niskomolekularni neurotransmitori imaju veliku ulogu u SŽS-u i živčanom sustavu uopće. Njihova sinteza se odvija u citoplazmi presinaptičkog završetka uz pomoć enzima koji su sintetizirani u somi neurona, te nakon što stignu do mjesta sinteze sudjeluju u procesu sinteze neurotransmitora iz prekursorskih molekula specifičnih za svaki pojedini neurotransmitor. .

Nakon što se molekule neurotransmitora sintetiziraju, pohranjuju se u sinaptičke vezikule. Većina niskomolekularnih neurotransmitora se pohranjuje u vezikule promjera 40 – 60 nm, bistrog su sadržaja vidljivog elektronskim mikroskopom (Rang i sur., 2006). Neurotransmitori se iz vezikula oslobađaju, nakon ulaska kalcija u presinaptički završetak, procesom egzocitoze. Niskomolekularni neurotransmitori se uklanjaju iz sinaptičke pukotine enzimskom razgradnjom ili povratkom u presinaptički završetak pomoću specifičnih prijenosnika ili transportera. Mogu djelovati postsinaptički ili presinaptički, te inhibicijski ili ekscitacijski.

Osnovni neurotransmitori niske molekularne mase su: acetilkolin, aminokiseline (gama-aminomaslačna kiselina (GABA), glutamat i glicin) i skupina biogenih amina/kateholamina (dopamin, adrenalin, noradrenalin, serotonin) (Purves i sur., 2016).

Biogenim aminima se nazivaju skupine biološki aktivnih tvari koje su finalni produkt staničnog metabolizma. Biogeni amini nastaju iz aminokiselina odcjepljenjem ugljičnog dioksida djelovanjem enzima. Imaju važnu funkciju u živčanom sustavu gdje djeluju kao neurotransmitori. Uključeni su u brojne funkcije, od homeostatičkih do kognitivnih. S obzirom na navedene funkcije, biogeni amini su povezani s većinom psihijatrijskih poremećaja zbog čega različiti psihotropni lijekovi djeluju upravo na njihove putove sinteze, katabolizma i vezanja za specifične receptore.

Razlikuje se šest biogenih amina s definiranom funkcijom neurotransmitora (Tablica 1.3). Dopamin, adrenalin i noradrenalin su kateholaminski neurotransmitori, serotonin je bitan monoaminski neurotransmitor, ali značajni biogeni amini su i histamin te melatonin.

Tablica 1.3. Monoamini ("biogeni amini")

KATEHOLAMINI	INDOLAMINI	AMIN
Dopamin	Serotonin (5-HT)	Histamin
Noradrenalin (norepinefrin)	Melatonin	
Adrenalin (epinefrin)		

Svi kateholamini (nazvani tako jer dijele kateholnu skupinu) derivati su zajedničkog prekursora, aminokiseline tirozina (Purves i sur., 2016).

Dopamin je prvi kateholamin koji se u nizu sintetizira iz dihidroksifenilalanina (DOPA-e), a daljnjom metaboličkom modifikacijom dopamina nastaju noradrenalin i adrenalin (Broadley, 2010).

1.4.1. *Sinteza kateholamina*

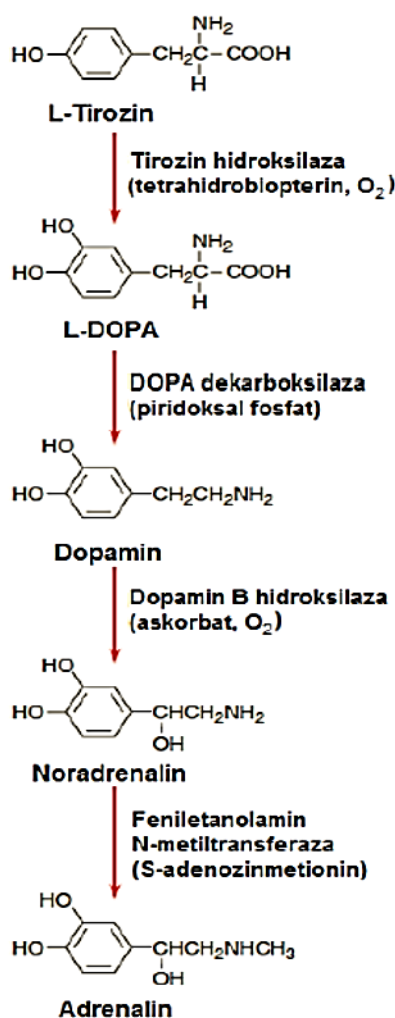
Strukturu kateholamina čini benzenski prsten s dvije hidroksilne grupe, etilni lanac i terminalna amino-grupu. Joh i sur. (1987) navode da se sinteza kateholamina odvija u odgovarajućim neuronima, ali i stanicama srži nadbubrežnih žlijezdi, koji posjeduju enzime neophodne za ovu sintezu a sastoji se iz četiri koraka.

Najvažniji i prvi korak u sintezi kateholamina je kataliziranje aminokiseline tirozina uz pomoć enzima tirozin hidroksilaze u dihidroksifenilalanin (DOPA). Tirozin je neesencijalna aminokiselina, ali je vrlo zastupljena u proteinima koji se unose prehranom. Tirozin se može sintetizirati iz esencijalne aminokiseline fenilalanina u jetri uz pomoć fenilalanin hidroksilaze ili u dopaminergičkim neuronima uz pomoć tirozin hidroksilaze.

U drugom koraku se DOPA dekarboksilacijom uz sudjelovanje enzima dekarboksilaze aromatskih aminokiselina prevodi u dopamin (Meiser i sur., 2013).

U trećem koraku se stvara noradrenalin. Dopamin beta hidroksilaza (DBH), enzim koji β -hidroksilacijom dopamina stvara noradrenalin, nalazi se unutar vezikula (Kuhar i sur., 2006).

U četvrtom koraku iz noradrenalina nastaje adrenalin, dodavanjem metilne grupe djelovanjem enzima feniletanolamin-N-metiltransferaza.



Slika 1.1. Proces sinteze kateholamina

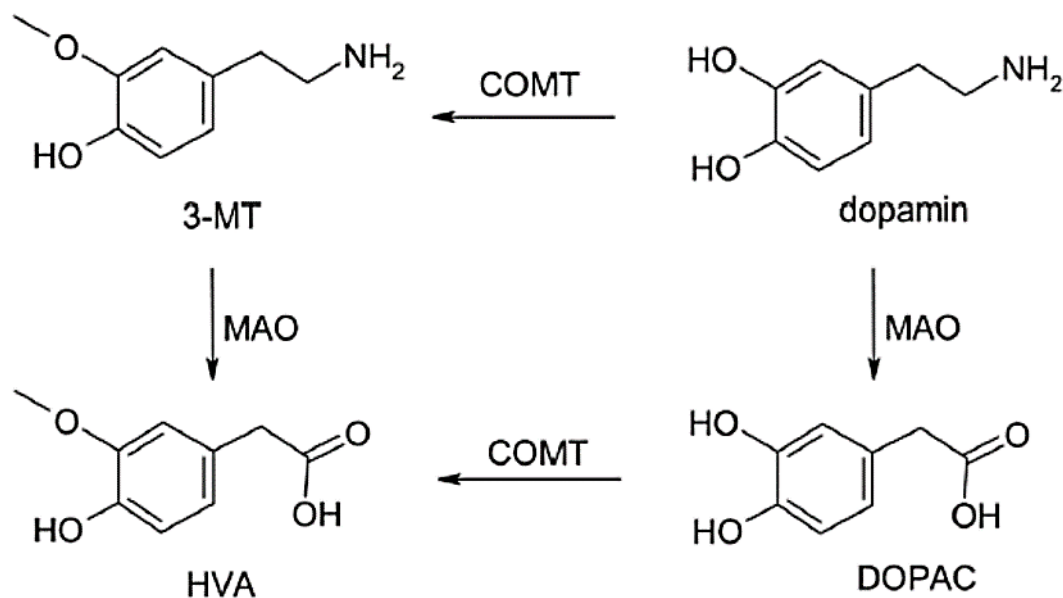
Modificirano prema: Kuhar JM, Minneman K, Muly EC (2006) Catecholamines. U: Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL (ur.) Basic Neurochemistry. London, UK: Elsevier Academic Press, 211-226

Limitirajući korak sinteze kateholamina je hidrolizacija tirozina pomoću tirozin hidroksilaze (Purves i sur., 2004). Na slici 1.1. je prikazan proces sinteze kateholamina.

1.4.2. Razgradnja kateholamina

Kateholamini se razgrađuju na dva načina, metilacijom pomoću enzima katehol-o-metil transferaze ili COMT ili deaminacijom putem enzima monoaminooksidaze ili MAO (Myöhänen i sur., 2010). Poluvrijeme života kateholamina je nekoliko minuta tijekom cirkulacije u krvi.

Glavni metabolit dopamina je homovanilična kiselina (HVA) (Slika 1.2), dok su za noradrenalin glavni produkti razgradnje 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol (MHPG) i vanililmandelična kiselina (VMA) (Slika 1.2) (Kuhar i sur., 2006).

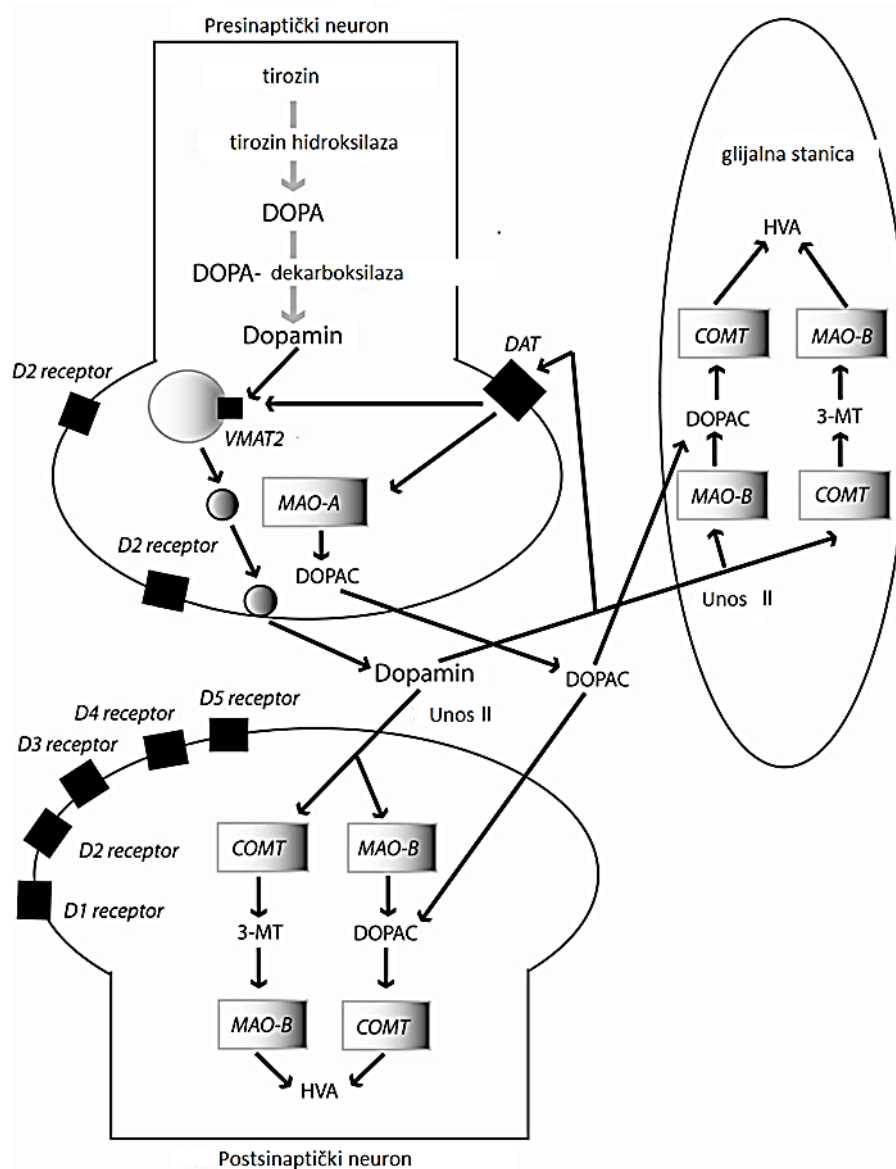


Slika 1.2. Razgradni putevi dopamina

COMT – katehol-o-metil-transferaza; 3-MT – 3-metoksitiramin; MAO – monoaminooksidaza; HVA – homovanilična kiselina; DOPAC – dihidroksifeniloctena kiselina.

Modificirano prema O'Neill RD (1995) Long-term monitoring of brain dopamine metabolism in vivo with carbon paste electrodes. *Sensors* 5: 317–342.

Deaminirani metaboliti su: dihidroksifenilglikol, dihidroksifeniloctena kiselina, dihidroksimandelična kiselina, dihidroksifeniletanol, metoksihidroksifeniletanol, homovanilična kiselina, metoksihidroksifenilglikol, i vanilmandelična kiselina. O-metilirani aminometaboliti su: normetanefrin, metanefrin i 3-metoksitiramin ili 3-metoksi-4-hidroksifentilamin. Enzimi: dopamin-beta-hidroksilaza, feniletanolamin-N-metiltransferaza, alkohol dehidrogenaza, MAO, COMT. Proizvodi inaktivacije kateholamina su metanefrin (djelovanjem COMT-a), dihidroksifenilglikol (djelovanjem MAO-A), homovanilična kiselina i vanilmandelična kiselina (Lenders i sur., 1996). Koncentracija vanilmandelične kiseline se može mjeriti u mokraći i uglavnom upućuje na neuroblastom.



Slika 1.3. Sineteza dopamina i metabolički putevi.

DOPA = 3,4dihidroksifenilalanin, VMAT2 = vezikularni monoaminergički transporter 2, DAT = dopaminergički transporter, MAO-A i MAO-B = monoaminooksidaza A i B, COMT = katehol-O-metiltransferaza, DOPAC = 3,4-dihidroksifenil octena kiselina, HVA = homovanilična kiselina, 3-MT = 3-metoksitiramin

Modificirano prema: Tammimäki Anne. Roles of Forced Nicotine Exposure and *Comt* Gene Disruption in the Development of Addiction-Related Behavioural and Neurochemical Changes in Mice, Doktorska radnja, Helsinki, Finska, 2008.

1.4.3. Funkcija kateholamina

Kateholamini djeluju kao neuromodulatori u SŽS-u i kao hormoni u cirkulaciji. Dopamin je jednostavna molekula koja ima neurotransmitsku i neuromodulatornu ulogu.

Djeluje u SŽS-u i utječe na motoričku aktivnost, kogniciju, emocije, unos hrane, endokrinu regulaciju, sustav nagrađivanja pa je važan u razvoju ovisnosti. Dopamin na periferiji utječe na vazodilataciju krvnih žila, renalnu vazodilataciju, smanjuje produkciju inzulina u gušterači te ima ulogu u imunološkom i neuroimunološkom sustavu (Seeman, 2010; Ayano, 2016).

Znanstvene spoznaje o dopaminergičkom sustavu (Slika 1.3) i njegovim komponentama te genima koji sudjeluju u sintezi ili razgradnji dopamina, njegovih enzima ili receptora su temelj shvaćanja ljudskog ponašanja te razumijevanja neuroloških i psihijatrijskih bolesti poput shizofrenije (Knable i sur., 1997; Laruelle i sur., 2003; Lang i sur., 2007; Stone i sur., 2007, Stahl, 2017), depresije (Meltzer, 1987; LaHoste i sur., 1996; Park i sur., 2005; Montgomery, 2008), bolesti ovisnosti (Self i sur., 1995; Wise, 1996; Volkow i sur., 2007), posebice ovisnosti o alkoholu (Nedic Erjavec i sur., 2014), poremećaja pažnje s hiperaktivnošću ili ADHD-a (Smalley i sur., 1998; Swanson i sur., 2000; Nieoullon, 2002; Nikolac Perkovic i sur., 2013; 2014, Svob Strac i sur., 2014), autizma (Goldberg i sur., 1987; Ernst i sur., 1997; Lam i sur., 2006; Nikolac Perkovic i sur., 2014), posttraumatskog stresnog poremećaja ili PTSP-a (Mustapic i sur., 2007) ili Alzheimerove bolesti (Mustapic i sur., 2013). Istraživanje anatomije dopaminergičkog sustava, njihovih projekcija i ciljnih populacija neurona u moždanoj kori, te genetske regulacije ključno je za razumijevanje funkcije navedenog sustava, njegove uloge u živčanom sustavu, te za razumijevanje njegove uloge i djelovanja u navedenim poremećajima (Mladinov, 2016).

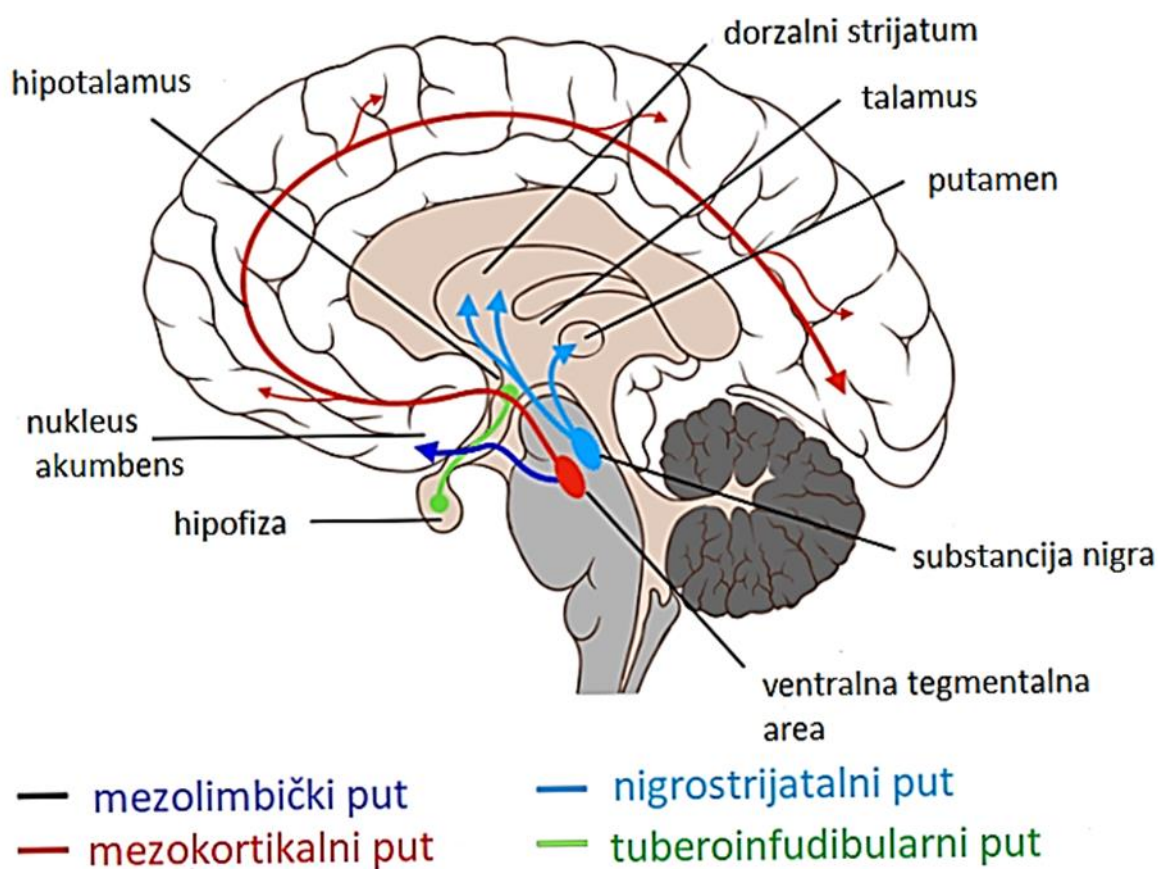
Dopamin su otkrili Arvid Carlsson i suradnici 1957. godine kao neurotransmitor (Carlsson i sur., 1957; Carlsson i sur., 1958). Tada su opisali da se akinetički učinak rezerpina u štakora može ponovno uspostaviti injekcijom dopaminergičkog prekursora 3,4-dihidroksifenilalanina (DOPA).

Kasnije je otkriveno da se dopamin u mozgu pretežito nalazi u strijatumu (Bertler i sur., 1959), što je dodatno utvrdilo hipotezu da je dopamin od ključne važnosti u motoričkom sustavu (Carlsson, 1959). Ubrzo dolazi do otkrića uloge dopamina u patofiziologiji Parkinsonove bolesti (Ehringer i sur., 1960) te nešto kasnije i prve uspješne nadomjesne terapije za navedenu bolest pomoću lijeka DOPA-e. Kasnija istraživanja dopaminergičkog sustava postaju sve dinamičnija i značajno doprinose razumijevanju funkcioniranja mozga, kao i mnogih neuroloških i psihičkih bolesti. Modulacija dopaminergičkog sustava utjecajem na dopaminergičke receptore postaje temelj suvremene terapije shizofrenije i ADHD (Carlsson i sur., 1963; Creese i sur., 1976; Seeman i sur., 1975).

Za dopamin se vjeruje da je uključen u sustav motivacije, nagrade i ugone, a mnoga sredstva ovisnosti djeluju na SŽS putem dopaminergičkih puteva. Dopamin također modulira

unos tekućine i natrija u organizam, te regulira kardiovaskularna središta koja kontroliraju funkcije srca, arterija i vena.

Postoje tri glavna dopaminergička puta (Slika 1.4) u SŽS-u, a to su: nigrostriatalni, mezolimbčki/mezokortikalni put, te tuberoinfundibularni sustav. *Nigrostriatalni put*, započinje od staničnih tijela supstancije nigre i završava s aksonima u korpus strijatumu; bitnim za motoričku kontrolu. Nigrostriatalni put sadrži 75% dopamina u mozgu. *Mezolimbički/mezokortikalni put*, započinje u međumozgu, s projekcijama u dijelove limbickog sustava i frontalni korteks; te je bitan za učinke vezane uz ponašanje.



Slika 1.4. Prikaz dopaminergičkih puteva u mozgu

Modificirano prema: Nummenmaa L, Seppälä K, Putkinen V. Molecular imaging of the human emotion circuit. U: Boggio P, Wingenbach TS, Comfort W, Lira M, Marrins L (ur) Social and Affective Neuroscience of Everyday Human Interaction. From Theory to Methodology. London: Springer Nature 2020;10.31234/osf.io/5w63q.

Tuberoinfundibularni put pruža se skupinom kratkih neurona od hipotalamusa prema hipofizi, čiju sekreciju regulira; stoga bitan za endokrinu kontrolu.

Djelovanje dopamina u sinaptičkoj pukotini se okončava povratkom dopamina u sinaptičke završetke neurona ili okolne glija stanice pomoću dopaminergičkog prijenosnika ili transportera (DAT) koji je ovisan o natriju. Vjeruje se da kokain uzrokuje psihotropne učinke inhibirajući DAT (Beuming i sur., 2008). Dopamin koji se ne pohrani, tazgrađuju enzimi MAO i COMT. Pojedini inhibitori navedenih katalitičkih enzima djeluju kao antidepresivi (Mihaljević Peleš i Šagud, 2009).

Dopamin djeluje na dopaminergičke receptore smještene presinaptički i postsinaptički.

Dopaminergički receptori pripadaju grupi receptora vezanih uz G protein. Razlikuje se 5 podtipova središnjih dopaminergičkih receptora - D1, D2, D3, D4 i D5. Prvo su otkriveni D1 i D2 podskupine, te su i najbolje istražene (Lacković, 1994; Strange 1993).

Navedenih 5 podtipova receptora mogu se podijeliti u dvije skupine prema razlikama u primarnoj sekvenci, farmakološkim karakteristikama i prema načinu prijenosa signala:

1. Receptori nalik D1 receptoru (D1 i D5 receptori)
 - međusobno se podudaraju u redosljedu u oko 50% aminokiselina
 - stimuliraju adenilat ciklazu i stvaranje cAMP
 - učinak na ciljni neuron može biti ekscitacijski (otvaranje natrijevih kanala) ili inhibicijski (otvaranja kalijevih kanala) – uključeni su u postsinaptičku inhibiciju
 - D5 receptori imaju 10 puta veći afinitet za dopamin od D1 receptora
2. Receptori nalik D2 receptoru (D2, D3 i D4 receptori)
 - razlikuju se po strukturi od prve skupine receptora
 - inhibiraju adenilat ciklazu što posljedično inhibira ciljni neuron
 - uključeni su u pred- i postsinaptičku inhibiciju.

Dopamin ima ekscitacijski ili inhibicijski učinak što ovisi o receptorima koji se nalaze na membrani ciljnog neurona i o unutarnjem odgovoru neurona na sekundarni glasnik – cAMP (Romanelli i sur., 2010).

Dopaminergički receptori kodirani su genima *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4* i *DRD5* te se provodi niz studija koje utvrđuju genetsku povezanost neuropsihijatrijskih poremećaja s dopaminergičkim sustavom (Mikula i sur., 2015).

D1 receptori su od svih receptora najzastupljeniji. Smješteni su postsinaptički s najvećom gustoćom u mezolimbickom, nigrostrijatalnom i mezokortikalnom području. Djeluju na kretanje, kognitivne funkcije, rast, spavanje, na lučenje parathormona u paratireoidnoj žlijezdi, na vazodilataciju krvnih žila, na kontrolu renina, a djeluju i u mrežnici oka (Bach-Rojecky, 1998).

D5 receptori nalaze se u substanciji nigri, hipotalamusu, hipokampusu, srcu, krvnim žilama, bubregu, gastrointestinalnom traktu i simpatičkim ganglijima. Imaju važnu ulogu u procesu boli i endokrinim funkcijama dopamina (Ayano, 2016).

Receptori D2 uglavnom se nalaze na presinaptičkim živčanim završecima. Najzastupljeniji su nakon D1 receptora. Prisutni su u svim tkivima, s najvećom gustoćom u strijatumu i olfaktornom tuberkulumu. Također ih nalazimo na završecima simpatikusa u perifernom živčanom sustavu putem kojih djeluju na smanjenje izlučivanja noradrenalina. Djeluju na kontrolu pokreta, regulaciju raspoloženja i emocija, te na pamćenje.

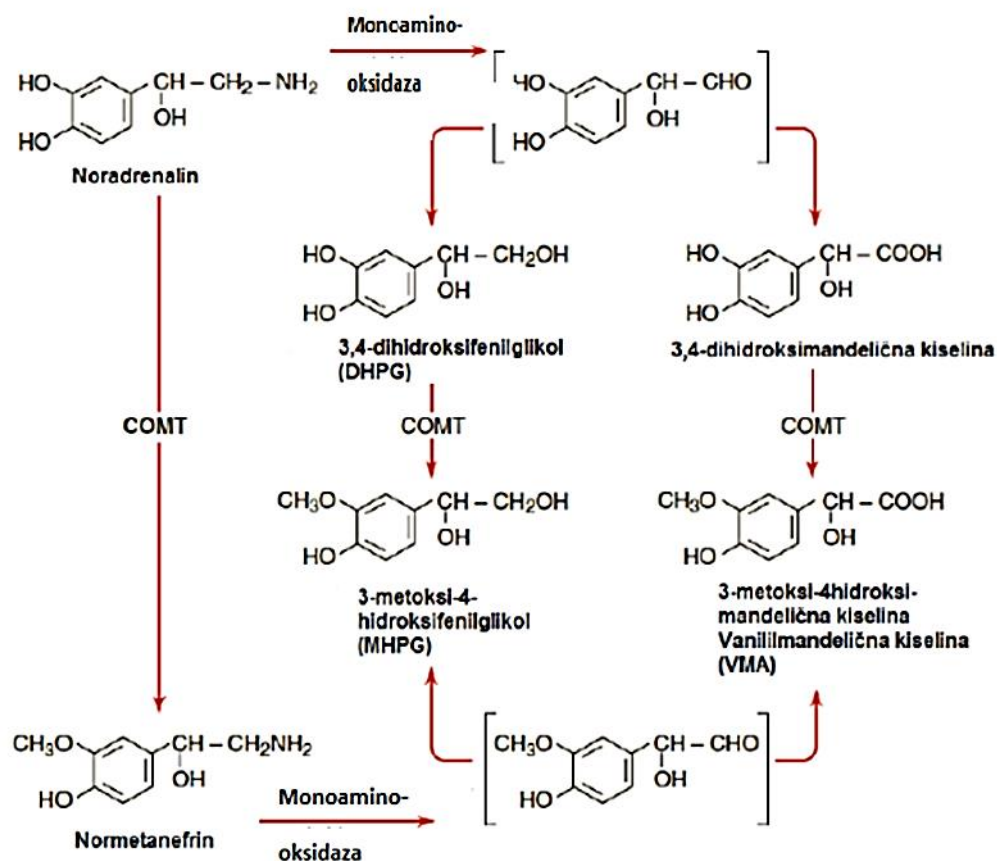
D3 receptori se nalaze samo unutar SŽS-a. Najveća gustoća postoji u Callejeovim otočićima i u nukleusu akumbensu. Njihovo djelovanje veže se uz kognitivne i emocionalne funkcije, ali i lokomotorne funkcije (Bach-Rojecky, 1998). Guillin i suradnici (2001) su utvrdili da je ekspresija D3 receptora regulirana moždanim neurotrofnim čimbenikom ili BDNF-om. Do tada se smatralo da je navedeni protein potreban samo za proliferaciju, sazrijevanje i preživljavanje neurona.

Receptori D4 su vrlo slični D2 receptorima. Najzastupljeniji su u korteksu, amigdali, hipokampusu i pinealnoj žlijezdi. Najslabije su zastupljeni u SŽS-u od svih dopaminskih receptora. Sudjeluju u regulaciji bubrežnih funkcija, gastrointestinalnih kretanja, krvnog tlaka i vazodilataciji (Ayano, 2016).

Također postoje i dvije skupine perifernih dopaminergičkih receptora (DA-1 i DA-2). Nalaze se u većini perifernih tkiva (srce i krvne žile, bubrezi, sjemenovodi, simpatički gangliji i nadbubrežna žlijezda) (Bach-Rojecky, 1998). Nedavno je otkriven i TAAR1 receptor koji pripada skupini receptora vezanih uz G protein. Utvrđeno je da je važan u neurotransmisiji dopamina, noradrenalina i serotonina, te je bitan za imunološki i neuroimunološki sustav. TAAR1 receptori, amini u tragovima i ranije navedeni neurotransmitori povezuju se sa shizofrenijom i Parkinsonovom bolešću (Burchett i Hicks, 2006). Zbog visokog afiniteta TAAR1 za molekule amfetamina i metamfetamina razmatra se mogućnost liječenja bolesti ovisnosti od psihostimulirajućih tvari uz pomoć TAAR1 selektivnih liganda (Brglez, 2017; Grandy i sur., 2017).

Presinaptički dopaminergički receptori su smješteni uglavnom u strijatumu i limbickom sustavu gdje inhibiraju sintezu i oslobađanje dopamina. Blokadom tih receptora, antagonistima, povećava se oslobađanje dopamina. Antagonisti dopamina se rabe kao antipsihotici. Što se tiče neuroendokrine funkcije, dopamin je uključen u inhibiciju sekrecije prolaktina iz hipofize.

Noradrenalin je važan neurotransmitor prisutan u raznim regijama mozga, te je najčešći neurotransmitor simpatičkog sustava. Noradrenalin se uglavnom proizvodi u živcima, iako se male količine također proizvode u nadbubrežnoj žlijezdi (Widmaier i sur., 2003). S obzirom da se proizvodi i u nadbubrežnoj žlijezdi, te se ispušta u krv, djeluje i kao hormon. Stanična tijela noradrenergičkih neurona nalaze se u malim nakupinama u ponsu, produljenoj moždini, te šalju aksonske završetke u mnoge druge dijelove mozga i kralježnične moždine. Najizraženija nakupina noradrenergičkih neurona je u lokusu coeruleusu u sivoj tvari ponsa, a ostali leže u njezinoj blizini. Završeci neurona sežu diljem korteksa, hipokampusu i malog mozga, hipotalamusa, te prema kralježničnoj moždini. Noradrenalin djeluje putem tri grupe receptorskih podtipova [α 1-slični (α 1a, b, d), α 2-slični (α 2a, b, c, d), i β -slični (β 1–3) (Gonzalez-Lopez i Vrana, 2020)]. Koncentraciju noradrenalina kontrolira noradrenergički transporter koji ga ponovo unosi u presinaptički živčani završetak ili se noradrenalin razgrađuje pomoću enzima COMT. Unutar stanice ili neurona dopamin i ponovno unešeni noradrenalin, koji nisu bili razgrađeni pomoću MAO-B pakiraju se u mjehuriće (pomoću vezikularnog monoaminergičkog transportera tipa 2, VMAT2). Obje vrste receptora su povezane sa G-proteinom; β -adrenergički receptor je prvi identificirani metabotropni neurotransmitorski receptor (Purves i sur., 2016). Djelovanje noradrenalina može biti inhibicijsko (β -adrenoreceptori) ili ekscitacijsko (α -adrenoreceptori ili β -adrenoreceptori) (Rang i sur., 2006). Noradrenergička transmisija je važna u sustavu „uzbuđenja“, kontrolom budnosti i pažnje. Razgradnja noradrenalina je prikazana na slici 1.5. Osim na budnost i pažnju, smatra se da noradrenalin djeluje i na raspoloženje, čija se abnormalna koncentracija povezuje s pojedinom poremećajima (depresija, manija). Također ima ulogu u regulaciji krvnog tlaka djelovanjem na baroreceptore te stoga pojedini antihipertenzivi djeluju na noradrenergičku transmisiju u SŽS-u.

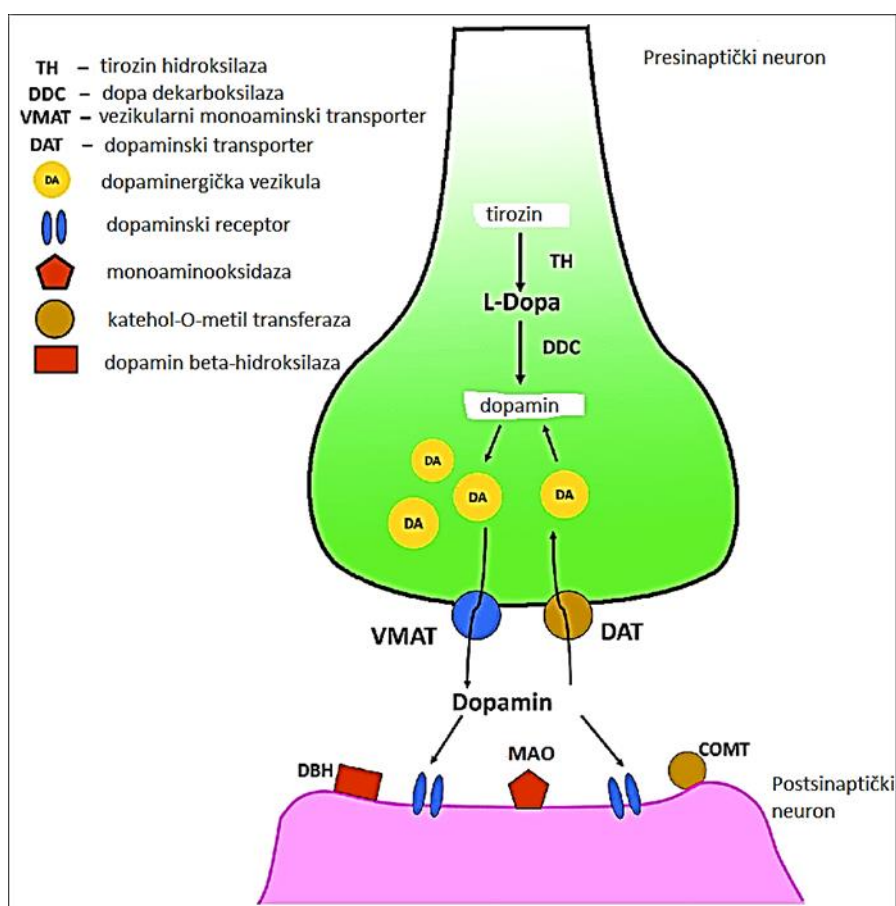


Slika 1.5. Razgradni putevi noradrenalina

DHPG – 3,4-dihidroksifenilglikol; MHPG – 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol; VMA – 3-metoksi-4-hidroksi-mandelična kiselina – vanilmandelična kiselina

Modificirano prema: Kuhar JM, Minneman K, Muly EC (2006). Catecholamines. U: Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL (ur.) Basic Neurochemistry. London, UK: Elsevier Academic Press, 211-226.

Adrenalin je najmanje prisutan kateholamin u mozgu. Uglavnom se proizvodi u moždini nadbubrežne žlijezde tako da djeluje više kao hormon, premda male količine nastaju u živčanim vlaknima gdje djeluje kao neurotransmitor (Widmaier i sur., 2003). Neuron SŽS-a koji oslobađaju adrenalin primarno su locirani u lateralnom tegmentalnom sustavu i u meduli, a projiciraju se u hipotalamus i talamus (Purves i sur., 2016).



Slika 1.6. Komponente dopaminergičke sinapse.

Modificirano prema: Bhusan RC, Mukhopadhyay A. Deshpande SN. Thelma BK (2021) A brief summary of human molecular genetic techniques for clinical psychiatrists. *Open Journal of Psychiatry & Allied Sciences*. 12: 55 (uploaded by Smita Neelkanth Deshpande)

1.5. Monoamini i agresija

Mozak kao najsloženiji organ, koji se može podijeliti u evolucijski stariji dio, koji upravlja osnovnim funkcijama i nagonima, instinktivnim reakcijama, koji je predstavljen brojnim subkortikalnim jezgrama SŽS-a, te u evolucijski mlađi dio koji upravlja višim funkcijama i koji je primarno predstavljen razvijenom korom velikog mozga. Brojne strukture oba dijela su u stalnoj i intenzivnoj komunikaciji.

Kao ključne moždane centre i regije za etiologiju i patofiziologiju nasilnog ponašanja ističu se: amigdala, nukleus akumbens, prednji cingularni korteks i orbitofrontalni korteks (Savić i sur., 2014). Ovaj zaključak proizlazi iz objašnjenja kako trajno impulzivno agresivno ponašanje potiče od disfunkcije međusobno povezanih moždanih struktura u koje pripadaju: prefrontalni korteks, prednji cingularni korteks i subkortikalne limbičke strukture među kojima je amigdala.

Smatra se da neurobiološka podloga agresije i agresivnog ponašanja podrazumijeva promjene u funkcioniranju monoaminergičkih neurotransmitora (dopamina, noradrenalina i adrenalina, te indolamina serotonina i histamina), koji reguliraju agresiju, nasilništvo i smanjuju prag odgovora na podražaje iz okoline (Kvetnansky i sur., 2009). Noradrenergički sustav ima utjecaja na agresiju na tri razine: na razini hormona (kateholamini osiguravaju metaboličku pripremu), na razini simpatičkog autonomnog sustava (osigurava potrebno funkcioniranje kardiovaskularnog sustava) i na razini SŽS-a (omogućuje izvedbu različitih tipova agresivnog ponašanja).

Farmakološkom blokadom perifernih noradrenergičkih receptora, ovisno o vrsti, dozi, načinu primjene kemijske tvari, vrsti i lokalizaciji adrenergičkih receptora u SŽS-u i toničkom utjecaju na receptore (Kiem i sur., 1990), može utjecati na agresivno ponašanje (Haller i sur., 1998). Na smanjeno agresivno ponašanje ali i na povećanje iritabilnosti (Coccaro i sur., 1991) djeluje klonidin (α_2 adrenergički agonist). Agresivni odgovor započinje aktiviranjem α_2 receptora, međutim, moduliranje odgovora se nastavlja β -adrenoreceptorima, što dovodi do prilagodbe agresivnog odgovora ovisno o podražajima iz okoline. Iz navedenog razloga se propranolol (blokator β -adrenoreceptora) koristi u modulaciji agresivnosti u farmakoterapiji (Lader, 1988).

Dopamin je neurotransmitor koji djeluje na osjećaj ugone, sustav nagrade i kazne, te ima značajnu ulogu kod razvoja anksioznosti, odgovora na stres, agresije, nasilja i suicidalnog ponašanja (Wise i Rompre, 1989). Komponente dopaminergičkog sustava su prikazane na slici 1.6. Istraživanja na animalnim modelima su potvrdila ulogu kateholamina u ispoljavanju agresije, te potvrdila da pojačanje središnje dopaminergičke i noradrenergičke neurotransmisije vodi prema povećanju agresivnosti. Ovisnici o narkoticima koji utječu na dopaminergičku transmisiju, razvijaju kliničku sliku psihotičnog stanja uz agresivno ponašanje; dok se lijekovi vezani uz modulaciju noradrenergičkog sustava, poput β -blokatora, primjenjuju za ublažavanje agresivnog ponašanja (Volavka i sur., 2004).

1.6. Serotonin i agresija

Neurotransmitorska regulacija agresije je izrazito složena, i podložna različitim utjecajima. Agresivno ponašanje uvjetovano je genskim i okolišnim čimbenicima, odnosno njihovim međusobnim interakcijama, ali i izloženosti zlostavljanju i stresnim uvjetima života (Siever, 2008). Serotonin je neurotransmitor koji ima različite uloge i važan je u regulaciji mnogih psihičkih karakteristika i osobina te regulira emocije, raspoloženje i ponašanje,

uključujući agresiju (Sinopoli i sur., 2017, Stahl, 2017). Neki podatci iz literature upućuju da ovisno o razini serotonina čovjek ispoljava agresivno ponašanje. Naime, uobičajeno se uz impulzivno agresivno ponašanje veže niska razina serotonina (Selimbašić, 2015). Istraživanja su utvrdila u likvoru agresivnih ljudi nižu razinu 5-hidroksi-indolactene kiseline. Osobe koje boluju od depresije, a ispoljavaju agresivno ponašanje, imaju nižu koncentraciju 5-hidroksiindolactene kiseline u cerebrospinalnoj tekućini (Asberg, 1997). Također, disfunkcija gena koji djeluju na regulaciju različitih domena serotoninergičke i dopaminergičke neurotransmisije je važna u patofiziologiji agresije (Vazsonyi i sur., 2018). PET studije su kod agresivnih pojedinaca u prefrontalnoj regiji velikog mozga utvrdile slabiji metabolički odgovor na agoniste serotonina i slabije vezanje na serotoninergičke receptore, te se tako neizravno povezuje disfunkcija prefrontalne regije mozga s disfunkcijom serotoninergičkog sustava. Disfunkcija serotoninergičkog sustava je pronađena i u drugim regijama mozga - prednjem cingularnom girusu i amigdalama (Franke i sur., 2005).

Linnoila i Virkunen (1992) su istraživali povezanost između niske razine serotonina i nasilnog ponašanja, te su nedostatak serotonina povezali s agresijom. Također, niska razina serotonina uvjetuje slabiju samokontrolu i povećanu agresiju i posljedično slabo kontrolirano impulzivno i agresivno ponašanje. Lidberg i sur. (1985) utvrdili su najniže razine serotonina kod nasilnih kriminalaca u usporedbi sa kontrolnom nenasilnom skupinom. I pokusi na animalnim modelima su to također potvrdili jer kada su uspoređivani manje agresivni s jače agresivnim štakorima, utvrđena je viša razina serotonina kod manje agresivnih štakora (Popova i sur., 1991).

PET studija pokazala je veću distribuciju 5-HT_{1A} u prefrontalnom korteksu osoba koje su postigle veći broj bodova u upitniku agresivnosti (Witte i sur., 2009). Gustoća trombocitnih 5-HT_{2A} receptora u korelaciji je s autoagresivnim ponašanjem, odnosno što je veća gustoća navedenih receptora, to su pojedinci postigli veći broj bodova na skali agresivnosti, a naročito kod samoubojica (Coccaro i sur., 1997).

Zhang i suradnici (2006) su predložili da, među ostalim biomarkerima, koncentracija trombocitnog serotonina bude potencijalni biomarker za PTSP. Potvrđeno je da je koncentracija trombocitnog serotonina vezana uz agresivno ponašanje kod pojedinaca koji imaju dijagnosticiran poremećaj ophođenja (Umolac, 2017), autizam (Piven i sur., 1991; Gabriele i sur., 2014), poremećaj ličnosti (Goveas i sur., 2004), depresiju i anksioznost (Zhuang i sur., 2018), maniju s psihotičnim simptomima (Šagud i sur., 2007), Alzheimerovu bolest (Muck Seler i sur., 2009), Parkinsonovu bolest (Mammadova-Bach i sur., 2017) ili pak PTSP s psihotičnim simptomima (Pivac i sur., 2006). U istraživanju su 2010. godine

Kolevzon i sur. dokazali su značajnu povezanost između razine serotonina i samoozljeđivanja. Agresivno ponašanje bilo je u korelaciji s koncentracijom serotonina u krvi ili trombocitima u bolesnika s depresijom (Mann i sur., 1992), ali također i kod ispitanika s hiperaktivnosti (Cook i sur., 1995) i u ratnih veterana s PTSP-om (Ljubin Golub i sur., 2021). U djece s izraženom impulzivnošću koja su razvila ADHD (Hercigonja Novkovic i sur., 2009) pronađena je povišena koncentracija trombocitnog serotonina u odnosu na djecu s ADHD-om koja nisu razvila simptome impulzivnosti. U odraslih bolesnika sa shizofrenijom pronađena je povišena koncentracija trombocitnog serotonina kod onih pacijenata sa shizofrenijom koji su razvili predominantno pozitivne simptome u odnosu na ispitanike s predominantno negativnim simptomima (Pivac i sur., 1997). Kod ispitanika oboljelih od PTSP-a s psihotičnim simptomima pronađena je viša koncentracija trombocitnog serotonina nego kod pacijenata koji nisu razvili psihotične simptome ili pak kod veterana koji ne boluju od PTSP-a (Pivac i sur., 2006).

S druge strane, niža koncentracija trombocitnog serotonina pronađena je u ispitanika s PTSP-om koji su pokazali autoagresivno tj. suicidalno ponašanje u odnosu na ispitanike s PTSP-om bez suicidalnog ponašanja (Kovacic i sur., 2008). Sukladno tom nalazu pronađena je i snižena koncentracija trombocitnog serotonina i u drugim dijagnostičkim kategorijama i to kod suicidalnih prema nesuicidalnim pacijentima s bipolarnim poremećajem (Giurgiuca i sur., 2016), depresijom (Muck Seler i sur., 1996; Pivac i sur., 1997; Rogenbach i sur., 2007) i akutnom epizodom psihoze (Marcinko i sur., 2007). Čini se da postoji negativna povezanost između koncentracije trombocitnog serotonina i impulzivnosti (Era Dutta i sur., 2017). Međutim, kod ispitanika s PTSP-om drugi simptomi PTSP-a nisu bili značajno povezani s koncentracijom trombocitnog serotonina, i nije bilo razlika u koncentraciji trombocitnog serotonina između skupina s blagim, umjerenim i težim oblikom PTSP-a (prema kategorijama Kliničke skale za PTSP), (Kovacic Petrovic i sur., 2016; Muck Seler i sur., 2003; Pivac i sur., 2002, 2006). Koncentracija bilo kojeg perifernog biokemijskog pokazatelja veže uz određene simptome, a ne uz dijagnozu. Niz studija (Pivac i sur., 1997, 2003, 2004, 2006; Muck-Seler i sur., 2002; Nenadic-Sviglin i sur. 2011) predlažu kako postoji povezanost serotoninergičkih trombocitnih pokazatelja s određenom psihopatologijom, smatrajući ih ustvari lako dostupnim perifernim pokazateljima određenih simptoma kod psihijatrijskih bolesti (Pivac i sur., 1997, 2004, 2006, 2019).

Impulzivna agresija povezuje se sa serotoninergičkim sustavom, te se smatra da su i geni koji kodiraju komponente tog sustava i njihove varijante važni za razvoj agresije. Utvrđeno je da je gen PET-1 povezan sa sintezom serotonina, a oštećenje navedenog gena

kod miševa djeluje tako da povećava agresiju (Liu i sur., 2010). Pretpostavlja se da mutacija navedenog gena kod ljudi ima isti učinak (Hendricks i sur., 2003).

Proučavajući impulzivnu agresiju i antisocijalno ponašanje adolescenata utvrđena je povezanost s određenim polimorfizmima - 5HT2A, His452Tyr i DAT1 (Burt i Mikolaiewski, 2008).

Od gena koji uključenih u serotoninergički sustav, najviše je istraživana funkcionalni polimorfizam u promotorskoj regiji gena 5HTT ili 5-HTTLPR (polimorfna regija vezana za gen 5HTT) koji se povezuje s različitim promijenjenim ponašanjima. Ovaj polimorfizam je 43-bp insercija/delecija u promotorskoj regiji i rezultira u kratkim (S) i dugim (L) alelnim varijantama koje utječu na transkripciju 5HTT gena i funkciju 5-HTT-a, pri čemu nosioci LL genotipa imaju povećane koncentracije mRNA za 5-HTT i pokazuju dvostruko jači ponovni unos serotonina prema nosiocima S alela. Nosioci S alela imaju manje 5-HTT-a i radi toga smanjeni povratni unos serotonina, povećane razine serotonina u sinaptičkoj pukotini i različite adaptivne promjene u serotoninergičkoj transmisiji (Lesch i Merschdorf, 2000).

Radi niže aktivnosti 5-HTT-a kod nosioca S alela u odnosu na nosioce L alela, smatra se da su nosioci S alela agresivniji od nosioca homozigotnog LL genotipa (Lesch i Merschdorf, 2000). Također je utvrđeno da nosioci SS genotipa kod adolescenata u dobi od 15 godina postižu veći broj bodova na skalama za neuroticizam i anksioznost u odnosu na nosioce LL genotipa s obzirom na funkcionalni polimorfizam 5-HTTLPR (Harro i sur., 2009). S time u skladu su i nalazi u djece s ekstremnom agresijom koja je trajala preko dvije godine, gdje je utvrđeno da su genetske varijante obzirom na 5-HTTLPR polimorfizam i to one koje se povezuju s niskom aktivnošću 5-HTT-a (S/S, Lg/S, Lg/Lg) značajno povezane s ekstremnom agresijom (Beitchman i sur., 2006).

Određena ponašanja koja se javljaju kod reaktivne agresije u muških ispitanika s antisocijalnim poremećajem osobnosti, poremećajem ponašanja ili ADHD-om, se češće javljaju u nosioca S alela (Cadoret i sur., 2003; Sakai i sur., 2006; Retz i Rösler, 2009).

Međutim, kod odraslih bolesnika sa shizofrenijom, nije pronađena značajna razlika u raspodjeli LL, LS i SS genotipova ili L i S alela između agresivnih i neagresivnih ispitanika (Kim i sur., 2009). Ti su nalazi uputili da 5HTTLPR nije povezan s agresijom u korejskih ispitanika sa shizofrenijom (Kim i sur., 2009).

1.7. Liječenje agresije

U liječenju agresije u djece i adolescenata se koriste mnoge skupine psihofarmaka (Pappadopulos i sur., 2006): tu su na prvom mjestu psihostimulansi kao što je metilfenidat (rjeđe amfetamin i pemolin) u liječenju ADHD-a, poremećaja ophođenja i poremećaja sa suprotstavljanjem i prkošenjem ili ODD (eng. Oppositional Defiant Disorder), antidepresivi dezipramin, bupropion i fluoksetin, alfa-2 agonist klonidin, stabilizatori raspoloženja (litij, karbamazepin), selektivni inhibitori unosa noradrenalina (atomoksetin), te atipični (npr. kvetiapin (Podobnik i sur., 2012) i tipični antipsihotici (Pappadopulos i sur., 2006).

1.8. Polimorfizmi *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 i agresija

Dopamin ima mnoštvo funkcija i kao neurohormon i kao neurotransmitor i važan je u odgovoru na stres te u procesima nagrađivanja. Razgrađuje se putem enzima: katehol-o-metil-transferaze (*COMT*) i monoaminooksidaze tipa A i B (*MAO-A* i *MAO-B*). Dopamin regulira putem svojih dopaminergičkih puteva različita ponašanja (impulzivnost), crte ličnosti, temperament, sustav kazne i nagrade, što upućuje da funkcionalne varijante gena koji reguliraju komponente dopaminergičkog sustava mogu utjecati na agresiju i slična druga promijenjena ponašanja (Waltes i sur., 2016). Promijenjena aktivnost i koncentracija dopamina utječu na agresivno ponašanje. Upravo stoga su enzimi koji sudjeluju u razgradnji dopamina, i njihovi geni i genetske varijante, važne za istraživanje njihove povezanosti s agresivnim ponašanjem.

Funkcionalni polimorfizmi (polimorfizmi su mutacije koje imaju učestalost manje zastupljenog alela (eng. minor allele frequency ili MAF) s više od 1% u populaciji) su oni polimorfizmi koji značajno utječu na funkciju gena tj. njegovog proteinskog produkta. Dakle polimorfizmi mogu utjecati na ekspresiju gena ili metilacijski status, aktivnost promotora, transkripciju ili vezanje za receptor, na količinu izoformi glasničke RNA (mRNA), na količinu kodiranog proteina (tj. na njegovu imunoreaktivnost, vezanje za ligande, stabilnost) i funkciju ili aktivnost proteina, npr. na enzimatsku aktivnost (Tunbridge i sur., 2019). U meta-analizi (Tunbridge i sur., 2019) koja je uključila 22728 znanstvenih radova i pronašla 255 studija, pronađen je značajan snažan ili umjeren učinak za polimorfizam *COMT* Val108/158Met (rs4680), koji značajno utječe na *COMT* aktivnost, količinu proteina i proteinsku stabilnost, te za polimorfizam za *DBH* -1021C/T (rs1611115), koji značajno utječe na aktivnost *DBH* u plazmi (Tunbridge i sur., 2019). Vezano za enzim *MAO*, ova je meta-analiza utvrdila da je *MAOA* polimorfizam koji se sastoji od varijabilnog broja ponavljanja

(uVNTR) bio povezan s aktivnosti enzima MAO-A u plazmi ili u mozgu (Tunbridge i sur., 2019). S druge strane, ranije je pokazano na ispitanicima hrvatskog porijekla da *MAOB* intron 13 polimorfizam (*MAOB* rs1799836) nije značajno povezan s aktivnosti MAO-B u trombocitima zdravih ispitanika (Pivac i sur., 2006); ispitanika s PTSP-om (Pivac i sur., 2007; Svob Strac i sur., 2016); ispitanika s kroničnom ovisnošću o alkoholu (Nedic Erjavec i sur., 2014), bolesnika sa shizofrenijom (Nikolac Perkovic i sur., 2016) i adolescenata s poremećajem ophođenja (Nikolac Perkovic i sur., 2016; Podobnik i sur., 2020).

Agresija je složeno ponašanje, kojeg karakteriziraju promjene u hormonskim i neurotransmitskim sustavima, prvenstveno dopaminergičkog sustava, te u genima koji kodiraju proteinske komponente dopaminergičkog sustava, kao što su geni za enzime COMT, DBH i MAO-B. Agresija se manifestira kroz fizičku agresiju, verbalnu agresiju i agresiju prema drugim ljudima i stvarima, ali i agresiju usmjerenu prema sebi samom. Smatra se da je agresivno ponašanje posredovano promjenama dopaminergičkog sustava u prefrontalnom korteksu i limbičkom sustavu, a u prefrontalnom korteksu glavni enzim koji razgrađuje dopamin je COMT. Osim dopamina COMT razgrađuje i noradrenalin i adrenalin, ali i kateholoestrogene i druge tvari koje imaju kateholaminsku strukturu. Monoaminoooksidaze se javljaju u dvije izoforme (MAO-A i MAO-B) koje razgrađuju također serotonin, dopamin i noradrenalin; MAO-A ima jači afinitet za noradrenalin i serotonin, dok MAO-B pokazuje veći afinitet za amine benzilamin i beta-pheniletilamin (PEA). Obje izoforme razgrađuju dopamin i tiramin. DBH katalizira pretvorbu dopamina u noradrenalin. Svi su ti enzimi važni za regulaciju koncentracije dopamina koji je uključen u različita patološka ponašanja. Radi toga je potrebno istraživati polimorfizme tih gena, kao što su *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115, *MAOB* rs1799836 polimorfizmi i istražiti postoji li značajna povezanost između rizičnih alela tih polimorfizama i promijenjenih ponašanja u djece i adolescenata.

1.9. COMT i promjene ponašanja

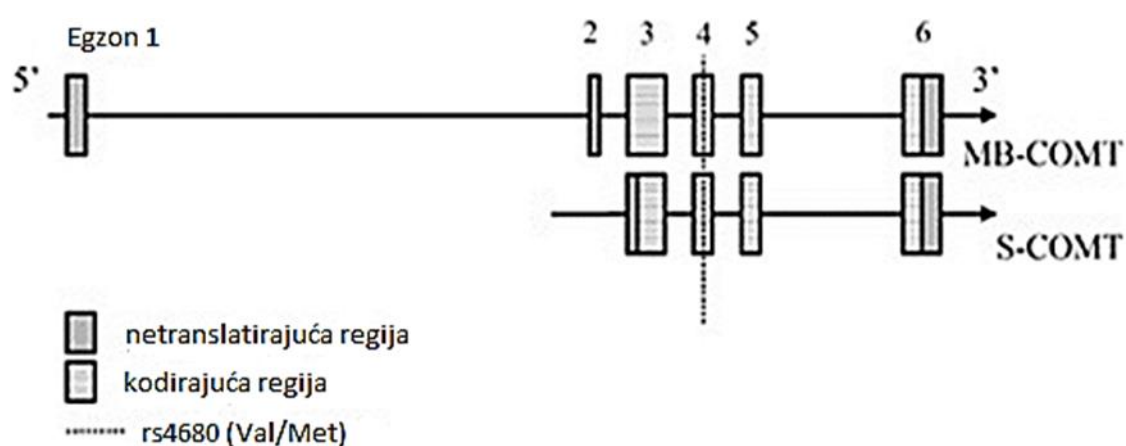
Katehol-o-metiltransferaza (COMT) je enzim pod nadzorom gena COMT koji razgrađuje dopamin do 3-metoksitiramina. Postoji velik broj polimorfizama u genu COMT, no najčešće se istražuje funkcionalni COMT rs4680 polimorfizam (Slika 1.7), kod kojeg dolazi do zamjene jedne baze (guanin /G/ u adenin /A/) koji rezultira zamjenom aminokiseline valin (Val), u aminokiselinu metionin (Met). Polimorfizam COMT Val108/158Met ili rs4680, utječe na aktivnost enzima COMT, s većom aktivnošću kod Val (G) varijante enzima prema Met (A) varijanti. Povišena aktivnost enzima COMT u nosioca

Val varijante povezana je sa sniženom dopaminergičkom aktivnošću u mozgu, posebice u prefrontalnom korteksu gdje je smanjen udio dopaminergičkog transportera, proteina koji inače utječe na koncentraciju i aktivnost dopamina jer ga uklanja iz sinaptičke pukotine i vraća u presinaptički neuron. Pokazano je da varijante *COMT* rs4680 utječu na autoagresivno ponašanje i izvršen suicid kod slovenskih žrtava suicida (Pivac i sur., 2011). U tom je istraživanju pronađena povezanost *COMT* rs4680 i agresivnog ponašanja usmjerenog prema samome sebi (Pivac i sur., 2011). Naime, utvrđene su značajne razlike u raspodjeli GG, GA i AA genotipova između žrtava izvršenog suicida i kontrolnih ispitanika, jer su muške žrtve suicida imale češće prisutan G alel nego kontrolni ispitanici, dok je prisutnost AA homozigotnog genotipa značajno češće pronađena u muških kontrolnih ispitanika u odnosu na žrtve suicida (Pivac i sur., 2011). Također je pokazano da su muške osobe koje su izvršile suicid nasilnim metodama također imale značajno manje prisutan AA genotip nego kontrolni muški ispitanici. Taj je nalaz uputio na moguću protektivnu ulogu A alela u slučaju suicida u muških osoba, posebice suicida ostvarenog pomoću nasilnih metoda (Pivac i sur., 2011).

Nadalje, *COMT* rs4680 je povezan sa suicidalnim ponašanjem u odraslih muških osoba, kroničnih ovisnika o alkoholu (Nedic i sur., 2011; Nedic Erjavec i sur., 2014), te s početkom zloporabe alkohola (Nedic Erjavec i sur., 2014). Na velikom broju ispitanika s ovisnošću o alkoholu (N=690), pronađena je značajna razlika u raspodjeli GG, GA i AA genotipova između ispitanika s kroničnim alkoholizmom koji su pokušali izvršiti suicid prema onima koji nikad nisu pokušali počinuti suicid (Nedic i sur., 2011; Nedic Erjavec i sur., 2014), kao i između bolesnika sa suicidalnim ponašanjem prema onima koji nisu pokazivali suicidalno ponašanje, misli ili ideje (Nedic Erjavec i sur., 2014). Značajni utjecaj je pokazala prisutnost AA genotipa u ovisnika o alkoholu, bilo s pokušajem suicida bilo s prisutnim suicidalnim ponašanjem u odnosu na nesuicidalne ovisnike o alkoholu (Nedic Erjavec i sur., 2014).

U djece i adolescenata bijele rase, pokazano je da su genetske varijante *COMT* rs4680 povezane s impulzivnim i hiperaktivnim simptomima u adolescenata (Nikolac Perkovic i sur., 2013) i s dijagnozom ADHD-a u djece (Nikolac Perkovic i sur., 2014). Naime, u muških adolescenata koji su bili podijeljeni u one s hiperaktivnim/impulzivnim simptomima i one sa simptomima nepažnje prema simptomima ADHD-a na skali SNAP-IV (eng. Swanson, Nolan, and Pelham Questionnaire IV; Swanson 1992) i prema DSM-IV kriterijima (APA 1994), pokazano je da nosioci jednog ili dva A alela obzirom na *COMT* rs4680 polimorfizam pokazuju značajno teže simptome i hiperaktivnosti/impulzivnosti i nepažnje u odnosu na kontrolne adolescente. Naime, pronađena je veća učestalost A alela u adolescenata s umjerenim do teškim simptomima hiperaktivnosti/impulzivnosti i nepažnje u odnosu na

adolescente koji nisu imali te simptome (Nikolac Perkovic i sur., 2013). Ti su rezultati uputili na povezanost *COMT* rs4680 A alela sa simptomima hiperaktivnosti/impulzivnosti i nepažnje (Nikolac Perkovic i sur., 2013). U djece oboljele od ADHD, hrvatskog porijekla, pozitivna povezanost utvrđena je između *COMT* rs4680 polimorfizam i ADHD-a (Nikolac Perkovic i sur., 2014). Prisutnost AA genotipa pronađena je češće u djece s ADHD-om prema kontrolnoj djeci, i ti su nalazi uputili da je ADHD vjerojatno povezan s deficitom u dopaminergičkoj transmisiji u prefrontalnom korteksu koja utječe na kognitivne funkcije u ADHD-u (Bellgrove i sur., 2005).



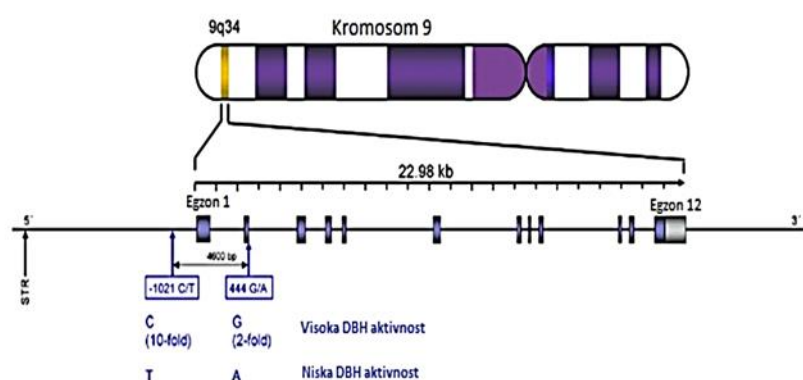
Slika 1.7. *COMT* rs4680 i funkcionalni SNP rs4680 na 22q11.21.

Modificirano prema: Gosso MF, de Geus EJ, Polderman TJ, Boomsma DI, Heutink P, Posthuma D (2008) Catechol O-methyl transferase and dopamine D2 receptor gene polymorphisms: evidence of positive heterosis and gene-gene interaction on working memory functioning. *Eur J Hum Genet* 16: 1075-1082

1.10. DBH i promjene ponašanja

Dopamin beta-hidroksilaza je enzim, moduliran genom *DBH*, koji katalizira pretvorbu dopamina u noradrenalin u noradrenergičkim neuronima lokus ceruleusa i postganglijskim simpatičkim vlaknima te u kromafinim stanicama i adrenergičkim neuronima srži nadbubrežne žlijezde (Gonzalez-Lopez i Vrana, 2020). Kad dođe do inhibicije ili deplecije DBH, to rezultira povećanjem odnosa dopamina prema noradrenalinu u cirkulaciji. Uz mnoštvo drugih polimorfizama postoji i funkcionalni polimorfizam (*DBH* -1021C/T, rs1611115), odnosno zamjena citozina (C) s timidinom (T) na položaju 1021 para baza uzvodno od mjesta početka transkripcije (Tunbridge i sur., 2019), Slika 1.8. *DBH* rs1611115

polimorfizam značajno utječe na aktivnost dopamin beta-hidroksilaze (Mustapic i sur., 2013). Za taj polimorfizam nije utvrđena značajna povezanost (Nikolac Perkovic i sur., 2014) s ADHD-om, no postoje i potpuno suprotni rezultati (Kopeckova i sur., 2006). U djece hrvatskog porijekla s ADHD-om i kontrolne djece, nisu pronađene značajne razlike u raspodjeli CC nosioca prema T nosiocima između te dvije skupine ispitanika (Nikolac Perkovic i sur., 2014). Također, nije utvrđena značajna povezanost *DBH* rs161115 polimorfizma i ovisnosti o alkoholu na velikim skupinama ispitanika hrvatskog porijekla (Nedic Erjavec i sur., 2014). Osim toga, različiti alkoholom izazvani fenotipovi kao što je suicidalno ponašanje, suicidalni pokušaji ili agresivno ponašanje nisu bili promijenjeni kod nosioca CC, CT ili TT genotipova obzirom na *DBH* rs161115 polimorfizam (Nedic Erjavec i sur., 2014). Nekoliko polimorfizama *DBH* gena je bilo povezano s razvojem shizofrenije (Cubells i Zabetian, 2004; Gonzalez-Lopez i Vrana, 2020).



Slika 1.8. Lokacija *DBH* rs161115 polimorfizma

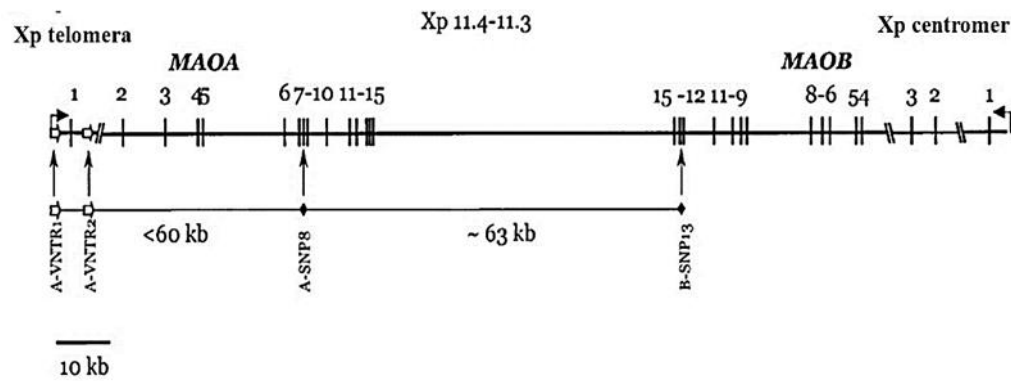
Modificirano prema: Parasuraman R, de Visser E, Lin MK, Greenwood PM (2012) Dopamine beta hydroxylase genotype identifies individuals less susceptible to bias in computer-assisted decision making. PLoS One. 7: e39675

1.11. MAO-B i poremećaji ponašanja

Enzim monoamino oksidaza postoji u formi dva izoenzima (MAO-A i MAO-B). Glavni supstrat MAO-B je dopamin kojeg razgrađuje do 3,4-dihidroksifeniloctene kiseline, te radi toga MAO-B značajno utječe na funkcioniranje dopaminergičkog sustava. Zbog položaja polimorfizma na granici 13. introna i 14. egzona, moguć je utjecaj *MAOB* rs1799836

polimorfizam na stabilnost i/ili translaciju mRNA nastale prepisivanjem gena *MAOB* (slika 1.9). Iako bi se moglo očekivati da je taj polimorfizam povezan s raznim poremećajima ponašanja, *MAOB* rs1799836 polimorfizam na 13. intronu (G/A) nije bio povezan s agitacijom kod bolesnika s poremećajem ophođenja i shizofrenijom (Nikolac Perkovic i sur., 2016) ili s PTSP-om (Svob Strac i sur., 2016). Međutim, polimorfizam *MAOB* rs1799836 bio je povezan s autoagresivnim (suicidalnim) ponašanjem u ženskih ispitanica, kroničnih ovisnica o alkoholu (Nedic Erjavec i sur., 2014). Čini se da je prisustvo AG heterozigotnog genotipa u ženskih ovisnica o alkoholu koje su pokušale počinuti suicid doprinijelo tim razlikama jer je A genotip bio češće prisutan kod suicidalnih u odnosu na nesuicidalne ovisnice o alkoholu. Taj učinak nije potvrđen u većim skupinama muških ovisnika o alkoholu (Nedic Erjavec i sur., 2014). S druge strane, u djece i adolescenata, *MAOB* rs1799836 polimorfizam nije bio povezan s ADHD-om, jer nije bilo razlike u frekvenciji G i A alela između kontrolnih ispitanika i ispitanika s ADHD-om (Nikolac Perkovic i sur., 2014). U muških ispitanika, nisu pronađene razlike u raspodjeli G i A alela obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam između veterana s PTSP-om izazvanim borbenim iskustvom, zdravih kontrolnih ispitanika ili ispitanika s borbenim iskustvom koji nisu razvili PTSP (Pivac i sur., 2007). Također, raspodjela A i G alela *MAOB* rs1799836 polimorfizma nije se razlikovala između ispitanika s PTSP-om sa i bez psihotičnih simptoma (Pivac i sur., 2007). U adolescenata s delikventnim ponašanjem, koji su bili u popravnim domovima sa ili bez poremećaja ophođenja, nije bilo značajne povezanosti između *MAOB* rs1799836 polimorfizma i poremećaja ophođenja (Podobnik i sur., 2020). Uz taj nalaz *MAOB* rs1799836 polimorfizam nije bio značajno povezan s brojem bodova na skalama koje mjere agresivnost, kao što su Hare skala psihopatije za mladež (eng. The Hare Psychopathy Checklist: Youth Version /PCL-YV/), Samoocjenska skala za procjenu agresivnosti (eng. Overt Agression Symptom Check List / OAS/) i Skala za procjenu ponašanja u djece (eng. Child Behavior Checklist /CBCL/), i ti su rezultati uputili da nema značajne povezanosti između G i A alela *MAOB* rs1799836 polimorfizma s dijagnozom poremećaja ophođenja ili simptomima agresije, delikvencije i disocijativnih simptoma u adolescenata u popravnim domovima (Podobnik i sur., 2020).

Stoga u istraživanju genetičke podloge agresivnog ponašanja treba koristiti odabrane polimorfizme gena koji kodiraju enzime koji sudjeluju u metabolizmu dopamina, a to su *COMT*, *DBH* i *MAOB* i razdvojiti ta ponašanja na uže fenotipove kako bi ih se povezalo s određenim rizičnim genotipovima, u svrhu predviđanja, suzbijanja i prevencije takvih ponašanja.



Slika 1.9. Polimorfizmi gena *MAOA* i *MAOB*

Modificirano prema: Balciuniene J, Emilsson L, Orelund L, Pettersson U, Jazin E (2002) Investigation of the functional effect of monoamine oxidase polymorphisms in human brain. *Human Genetics* 110: 1-7

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Raspodjela genotipova s obzirom na polimorfizme gena za katehol-o-metiltransferazu (*COMT* rs4680), dopamin beta-hidroksilazu (*DBH* rs1611115) i monoaminooksidazu tipa B (*MAOB* rs1799836), razlikuje se između adolescenata podijeljenih prema različitim oblicima agresivnog ponašanja. Raspodjela *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 genotipova se razlikuje između kontrolnih mlađih ispitanika i agresivnih adolescenata. Očekuje se veća učestalost AA i GA genotipa i A alela obzirom na *COMT* Val^{108/158}Met polimorfizam (*COMT* rs4680), TT genotipa ili T alela obzirom na *DBH* -1021C/T (*DBH* rs1611115) polimorfizam te G alela *MAOB* intron 13. polimorfizma (*MAOB* rs1799836) u agresivnih u odnosu na neagresivne ispitanike.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

3.1. Opći cilj

Istražiti povezanost agresije s *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 polimorfizmima u adolescenata. Pokušati utvrditi rizične genetske varijante agresivnog ponašanja u svrhu predviđanja, prevencije i boljeg liječenja.

3.2. Specifični ciljevi

1. Utvrditi postoji li razlika u raspodjeli AA, GA i GG genotipova ili A i G alela obzirom na *COMT* rs4680 polimorfizam među ispitanicima adolescentima koji ispoljavaju neki od oblika auto/heteroagresivnog ponašanja u odnosu na kontrolnu skupinu.
2. Istražiti postoji li razlika u raspodjeli CC, CT i TT genotipa ili C i T alela obzirom na *DBH* rs1611115 polimorfizam između auto/heteroagresivnih adolescenata i kontrolne skupine.
3. Utvrditi postoji li razlika u raspodjeli alela A i G *MAOB* rs1799836 polimorfizma između ispitanika koji ispoljavaju auto/heteroagresivno ponašanje u odnosu na kontrolne ispitanike.
4. Istražiti razinu anksioznosti i depresivnosti u skupini adolescenata s različitim manifestacijama agresivnog ponašanja.
5. Istražiti kako sociodemografski čimbenici utječu na pojavu različitih oblika agresivnih ponašanja u adolescenata.
6. Istražiti utjecaj ranih traumatskih iskustava i emocionalnih smetnji na pojavu različitih oblika agresivnih ponašanja u adolescenata.

4. MATERIJALI I METODE

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 574 adolescenata, koji su bili podijeljeni u dvije skupine. Eksperimentalnu skupinu činilo je 224 adolescenta liječenih u Zavodu za dječju i adolescentnu psihijatriju KBC Osijek pod dijagnozama Anksioznog poremećaja (F41), Depresivnog poremećaja (F32), Poremećaja prehrane (F50), Poremećaja u ponašanju (F91), Hiperkinetskog poremećaja (F90), Psihotičnog poremećaja (F23), Namjernog samoozljeđivanja oštrim premetom (X78), Namjernog samootrovanja alkoholom (X65) ili lijekovima (X60, X61) prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti MKB-10, od čega je 151 ispitanika bilo muškog spola, a 73 ženskog spola.

U studiji je 224 agresivnih ispitanika s psihijatrijskim poremećajima, od čega ih je 45 bilo s poremećajem u ponašanju, 125 s hiperkinetskim poremećajem, 8 s psihotičnim poremećajima, 39 s anksioznim i depresivnim poremećajima, te 7 s poremećajem prehrane.

Eksperimentalnu skupinu ispitanika činila su djeca i adolescenti koji su pokazivali nizak i visok rizik za agresiju. Ti su ispitanici bili adolescenti za koje se utvrdilo da su verbalno agresivni, odnosno da ljutito galame i viču, čine umjerene personalne uvrede, govore zlobne kletve i psovke u ljutnji i/ili jasno prijete nasiljem sebi ili drugima. Također su agresivni ispitanici bili skupina koja je bila fizički agresivna prema sebi (odnosno ispitanici koji se samoozljeđuju bez stvaranja aktualnih ozljeda, čine manje ozljede, čine vidno oštećenje ili izazivaju krvarenja, unutarnje ozljede, lomove te se ozljeđuju na potencijalno opasan način), adolescente za koje se utvrdilo da su fizički agresivni prema objektima (da u nastupu bijesa lupaju vratima, kidaju odjeću, čine nered, uništavaju predmete bez oštećenja ili s oštećenjima, te da potpaljuju razarajuće vatre, i oštećuju vrijednu imovinu), adolescente za koje se utvrdilo da su fizički agresivni prema drugima (da koriste prijeteće geste ili kidaju tuđu odjeću u nastupu bijesa, da nasrću i udaraju drugog bez ozljeđivanja, da čine blage ili umjerene tjelesne ozljede i/ili prijete opasnim oružjem te da čine teške tjelesne ozljede) te adolescente za koje se utvrdilo da su suicidalni (odnosno da razmišljaju o suicidu, da su napravili detaljan plan, ali bez pokušaja, da koriste opasno ponašanje kao bijeg od problema uz vrlo malu zabrinutost i bez apsolutne želje za smrću ili da su imali suicidalni pokušaj koji je skoro izazvao smrt uz apsolutnu želju za smrću).

Svi ispitanici eksperimentalne skupine su podvrgnuti detaljnom psihijatrijskom pregledu, te je uzeta detaljna anamneza putem strukturiranog dijagnostičkog intervjua.

Kontrolnu skupinu činilo je 350 ispitanika bez utvrđenih psihičkih poteškoća koji su bili pacijenti ordinacije obiteljske medicine Doma zdravlja Osijek, od čega je 158 ispitanika bilo muškog spola, a 192 ženskog spola

Kriteriji uključivanja ispitanika u istraživanje bili su:

1) adolescenti oba spola

2) adolescenti koji su pokazali bilo koji oblik autoagresivnog ili heteroagresivnog ponašanja, a dragovoljno uz suglasnost staratelja su se željeli uključiti u istraživanje, te kontrolna skupina adolescenata koji su također dali privolu participiranja u istraživanju, a nemaju psihopatologije.

Kriterij isključivanja ispitanika iz istraživanja:

1) adolescenti koji boluju od organske bolesti (npr. tumor mozga, epilepsije ili nekih drugih oštećenja organske etiologije)

2) adolescenti kod kojih je utvrđena mentalna retardacija

3) adolescenti koji odbiju sudjelovati u istraživanju, odnosno potpisati informirani pristanak ili pak to odbije potpisati njihov roditelj/staratelj.

4.2. Psihometrijski instrumenti

4.2.1. Samoocjenska skala za procjenu agresivnosti (eng. *Overt Aggression Symptom Check List - OAS*)

Ljestvica se sastoji od 5 kategorija - suicidalnost, te agresivno ponašanje koje se dijeli u 4 kategorije: verbalna agresija, fizička agresija naspram sebe, fizička agresija naspram predmeta, te fizička agresija naspram drugih. Unutar svake kategorije, agresivno ponašanje je procijenjeno u skladu s težinom. Navedena skala je jednostavna za popunjavanje i pouzdana za procjenu agresivnosti. Ima kapacitet dokumentiranja i kvantificiranja verbalne i fizičke agresivnosti. Maksimalan broj bodova unutar kategorije iznosi 4 boda, a već se 1 bod smatra agresivnim (Yudofski i sur., 1986).

4.2.2. Beckova samoocjenska skala za depresiju (eng. Beck Depression Inventory – BDI)

Beckova samoocjenska skala mjeri opće, emocionalne, kognitivne, motivacijske i tjelesne simptome depresije. Primjenjuje se za praćenje težine depresije kod bolesnika, te za detekciju depresivnih stanja u normalnoj populaciji. Usklađena je s DSM-IV kriterijima za postavljanje dijagnoze depresije, te uključuje i somatske simptome.

BDI je samoprocjenska ljestvica i sastoji se od 21 čestice. Zadatak sudionika je da uz svaku česticu izabere jedan od ponuđenih odgovora koji se odnosi na vlastito osjećanje i ponašanje u zadnjih dva tjedna uključujući dan ispitivanja. Odgovori se kreću od 0 (najslabije prisutna navedena osobina ili stanje) do 3 (izrazito prisutna navedena osobina ili stanje). Ukupni rezultat dobiva se zbrajanjem rezultata svih čestica. Teorijski raspon rezultata kreće se od 0 do 63, pri čemu veći rezultat upućuje na veći stupanj depresivnih simptoma. Pri tome, rezultati koji se kreću od 0-13 bodova ukazuju na odsutnost depresije, 14-19 na blagu depresivnost, 20-29 umjerenu depresiju, a broj bodova od 30-63 podrazumijeva tešku depresiju. Rezultat veći od 2 boda na tvrdnjama 2 i 9 upućuje na suicidalni rizik (Beck i sur., 1998; Winter i sur., 1999).

4.2.3. Beckov protokol za anksioznost (eng. Beck Anxiety Inventory – BAI)

To je samocjenska skala autora Aarona T. Becka. Sastoji se od 21 točke za procjenu simptoma anksioznosti u zadnjih tjedan dana. Zadatak sudionika je da uz svaku tvrdnju zaokruži jedan od ponuđenih odgovora koji se odnosi na vlastito osjećanje i ponašanje u zadnjih dva tjedna uključujući dan ispitivanja. U svakoj točki postoje četiri tvrdnje koje opisuju stupanj jačine anksioznosti, a odgovori se kreću od 0 (najslabije prisutna navedena osobina ili stanje) do 3 (izrazito prisutna navedena osobina ili stanje). Zbroj bodova od 0-7 predstavlja normalni raspon, od 8-15 bodova blagu anksioznost, od 15-25 umjerenu anksioznost, a više od 26 (26-63) ukazuje na jaku anksioznost (Beck i Steer, 1993).

4.3. Pridržavanje etičkih načela

Svim ispitanicima, ali i njihovim zakonskim zastupnicima, detaljno je objašnjena svrha i postupak istraživanja. Uzorkovanju se pristupilo tek nakon što su ispitanici i njihovi zakonski zastupnici dragovoljno potpisali suglasnost za istraživanje. Istraživanje je

provedeno uz odobrenje Etičkog povjerenstva KBC Osijek, te je potpuno usklađeno s etičkim standardima postavljenim Helsinškom deklaracijom iz 1964. godine.

4.4. Obrada uzoraka krvi

Vađenje krvi ispitanicima se obavljalo u Zavodu za dječju i adolescentnu psihijatriju KBC Osijek i u DZ Osijek.

Izvađeno je 8 ml krvi u plastične epruvete s 2 ml antikoagulansa ACD (eng. acid citrat dextrose). Svi uzorci su dopremljeni u Laboratorij za molekularnu neuropsihijatriju Zavoda za molekularnu medicinu Instituta Ruđer Bošković. Uzorci su pohranjeni na - 20°C.

4.4.1. Izdvajanje genomske DNA iz krvi metodom izoliranja

Izdvajanje genomske DNA učinjeno je metodom izoliranja (Miller i sur., 1988). Upotrijebljene kemikalije: pufer za lizu eritrocita: 10 mM Tris (Sigma Aldrich, SAD), 5 mM MgCl₂ (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.

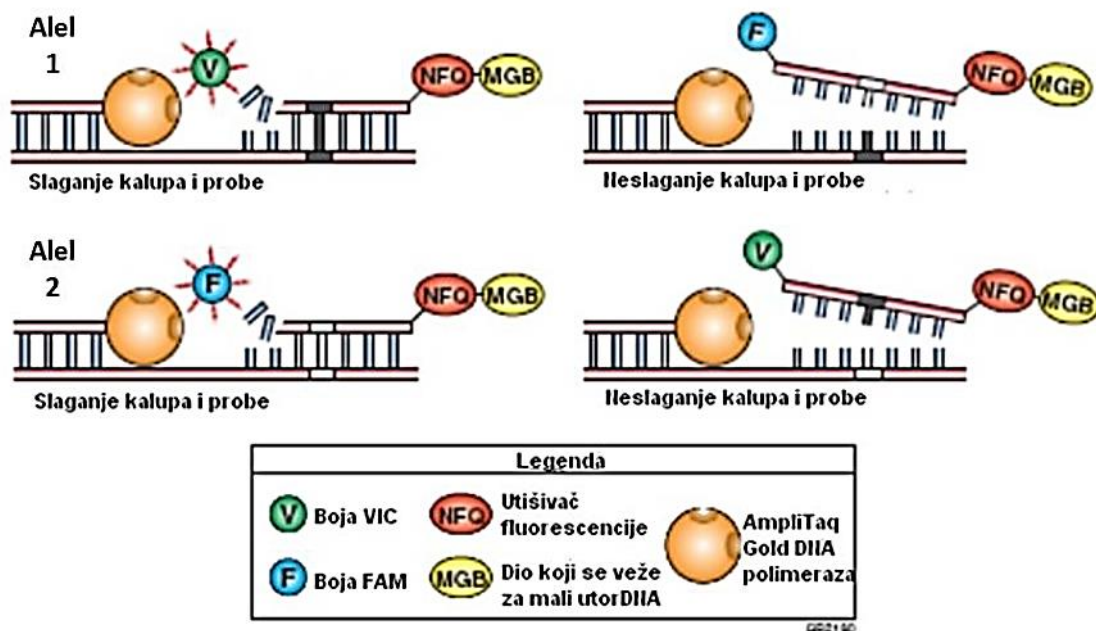
Postupak izolacije DNA: nakon odmrzavanja, uzorak se 20 min miješa na miješalici koja rotira, zatim se iz njega odvoji 300 µl krvi u mikroeprovete od 1,5 ml (Eppendorf, Njemačka). Zatim se doda 900 µl pufera za lizu eritrocita (RCLB, engl. red cell lysis buffer), promiješa vorteks miješalicom i ostavi stajati 10 min na ledu. Potom 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 promiješa okretanjem mikroeprovete, doda 1,5 µl proteinaze K i uzorci se inkubiraju u zagrijanom bloku 2 sata na 56°C pri čemu se leukociti liziraju. Nakon inkubacije, dodaje se 110 µl 5 mM NaCl i sve skupa promiješa vorteks miješalicom 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 mikroeprovetu, dodaju se 2 volumna udjela (≈800 µl) hladnog izopropanola te se lagano promiješa. Taj postupak izazove taloženje DNA koja se vidi kao

netopiv splet. Sve se dalje centrifugira 2 min na 13000 x g, i talog se spusti na dno mikroeprevete. Supernatant se odlije, a talog ispire 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 dodaje se 100 µl TE pufera, potom se sve 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 s obzirom na polimorfizme gena *COMT*, *DBH* i *MAOB*

Genotipiziranje je učinjeno za polimorfizam *COMT* rs4680 (Val108/158Met gena *COMT*; identifikacijski broj u bazi podataka db SNP NCBI: rs4680), *DBH* rs1611115 (-1021C/T gena *DBH*; identifikacijski broj u bazi podataka db SNP NCBI: rs1611115), te polimorfizam *MAOB* (G/A 13. introna gena *MAOB*; identifikacijski broj u bazi podataka db SNP NCBI: rs1799836).



Slika 4.1. Shematski prikaz metode lančane reakcije polimeraze u stvarnom vremenu (preuzeto od Applied Biosystems, SAD).

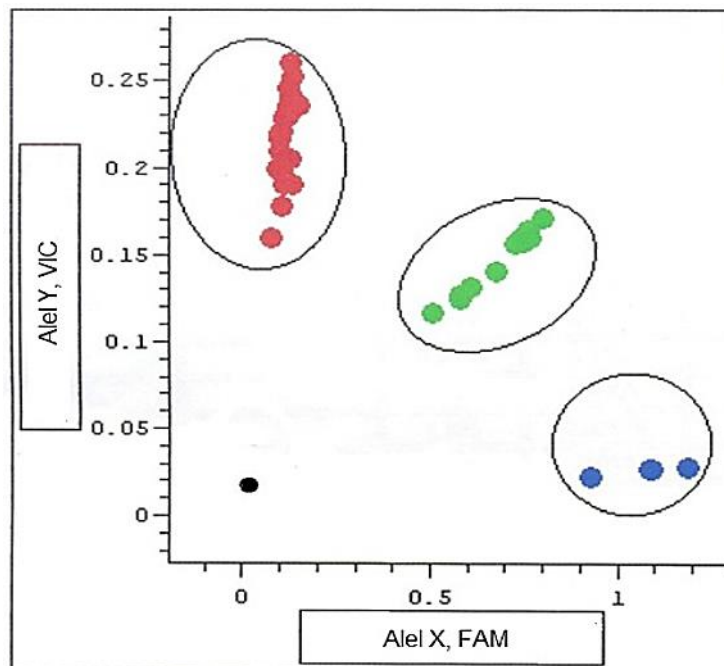
Određivanje genotipa učinjeno je metodom lančane reakcije polimerazom (PCR; od eng. polymerase chain reaction) u stvarnom vremenu (eng. real time PCR) uporabom

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), te se sonda specifično veže za slijed koji sadrži jednu 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 omogućava 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 µl za *COMT*, *DBH* i *MAOB*); TaqMan mješavina sonda i početnica (0,625 µl za *MAOB* i *DBH* i 1,25 µl *COMT*); DNA (1-20 ng) otopljena u vodi (11,25 µl za *COMT*, *DBH* i *MAOB*); to je 25 µl za *COMT*, *DBH* i *MAOB* ukupnog reakcijskog volumena. Pristupni brojevi: C_8878790_10 za rs1799836 za *MAOB*, C_2535786_10 za *DBH* rs1611115 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 *COMT*, *DBH* i *MAOB* denaturacija: 92°C, 15 sec za *MAOB*, *DBH* i *COMT* vezanje i produljenje početnica: 60°C, 1 min za *MAOB* i *DBH* i 60°C, 1.5 min za *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.



Slika 4.2. Grafički prikaz rezultata genotipizacije metodom PCR-a u stvarnom vremenu

Na osi x prikazan je intenzitet fluorescencije bojom FAM, a na osi y intenzitet 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 fluorescencija obiju boja; dok je crni krug negativna kontrola kod koje, uslijed nedostatka kalupa, ne dolazi do reakcije.

4.5. Statistička analiza podataka

Svi podaci su statistički obrađeni u programu Graph Prism version 7.00 (GraphPad Software, Inc.). Normalnost raspodjele numeričkih varijabli (broj bodova na ljestvici OAS te domenama verbalne agresije, fizičke agresije prema sebi, prema stvarima i prema drugim osobama) ispitana je Kolmogorov-Smirnovim testom. S obzirom da su svi podaci odstupali od normalne distribucije, u obradi su korišteni neparametrijski statistički testovi. Prosječne vrijednosti prikazane su kao medijan i interkvartilni rang (raspon između 25.-e i 75.-e percentile) te pomoću dijagrama pravokutnika (eng. *box and whiskers plot*) kod grafičkog prikaza podataka.

χ^2 testom ispitane su razlike u učestalosti pojavljivanja pojedinih kliničkih obilježja te genotipova i alela između dvije ili više grupa ispitanika (Rodriguez i sur., 2009). Standardizirani reziduali (R) izračunati su kod značajnih rezultata kako bi se ispitalo koja skupina najviše doprinosi značajnim razlikama u učestalosti pojavljivanja testiranih varijabli.

S obzirom da se polimorfizam gena *MAOB* nalazi na X-kromosomu, osim genotipske analize provedena je i analiza alela kod svih ispitanika, te kod muških i ženskih ispitanika posebno. Dodatno je ispitan aditivni učinak alela s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 pri čemu su ispitanici podijeljeni na nosioce osam mogućih kombinacija alela. Ova je analiza izostavljena u slučaju vrlo malog broja ispitanika u skupinama.

Višestruka linearna regresija korištena je kako bi se utvrdio učinak više potencijalnih prediktora na ostvareni broj bodova na ljestvici OAS, a pomoću Mann-Whitney-vog test rangova i Kruskal-Wallisove analize varijance (ANOVA) uspoređen je broj bodova na psihometrijskim ljestvicama između dvije ili više grupa ispitanika. Post-hoc Dunnov test proveden je kod značajnih rezultata između više skupina ispitanika, kako bi se ispitale značajne razlike između pojedinih parova ispitivanih skupina.

Svi testovi su bili obostrani, a razina značajnosti je postavljena na $p=0,050$.

Potrebna veličina uzorka određena je a priori pomoću programa G*Power 3 Software (Faul i sur., 2007), pri čemu je za svaki test α postavljena na vrijednost $\alpha=0,05$; a snaga testa ($1 - \beta$) na 0,80 te očekivanim malim do srednje velikim učinkom. Za Mann-Whitney test rangova s veličinom učinka postavljenom na $d=0,30$; potrebni broj uzoraka bio je $N=368$; za χ^2 s $d=0,20$ potrebni broj uzoraka bio je $N = 241$ za $df = 2$ te $N = 197$ za $df=1$. Za Kruskal-Wallis ANOVA s 3 grupe i $d=0,200$ potrebni broj uzoraka bio je $N=246$. Kako je studija uključila 574 ispitanika, taj broj je bio dostatan za utvrđivanje značajnih razlika ako one postoje među ispitanicima.

5. REZULTATI

5. REZULTATI

5.1. Demografski i klinički podaci

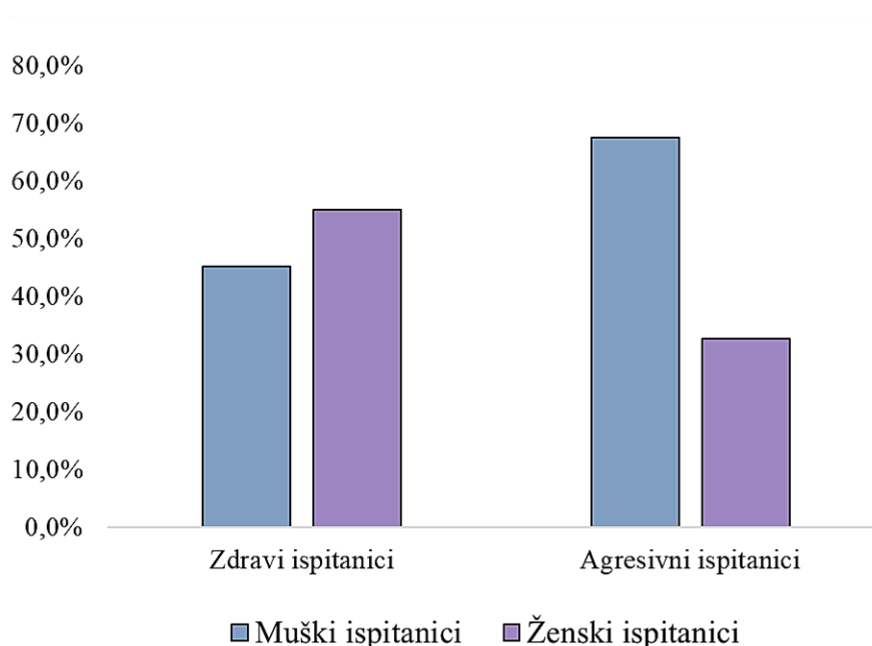
Studija je uključila ukupno 574 ispitanika, od toga 350 zdravih kontrolnih i 224 agresivnih ispitanika s psihijatrijskim poremećajima: od njih je 45 imalo poremećaj u ponašanju (20,1%), 125 je imalo hiperkinetski poremećaj ili ADHD (55,8%), 8 ispitanika bilo je s psihotičnim poremećajima (3,6%), 39 ispitanika imalo je anksiozni i depresivni poremećaj (17,4%) te 7 ispitanika pokazivalo je poremećaj prehrane (3,1%) (Tablica 5.1). U istraživanje je bilo uključeno 309 mladića i 265 djevojaka, pri čemu su mladići 1,8 puta češće bili agresivni od djevojaka (OR=1,774 (1,415; 2,224)). Ti su rezultati pokazali da je postotak agresivnih ispitanika muškog spola s psihijatrijskim oboljenjima bio značajno viši u odnosu na zdrave ispitanike muškog spola, dok je zastupljenost agresivnih djevojaka s psihijatrijskim poremećajima bila puno niža u odnosu na zastupljenost zdravih djevojaka ($\chi^2=27,251$; $df=1$; $p<0,001$) (Tablica 5.1, Slika 5.1).

Kod agresivnih ispitanika postojale su značajne razlike u prevalenciji određenih psihijatrijskih poremećaja između mladića i djevojaka ($\chi^2=62,536$; $df=4$; $p<0,001$) (Tablica 5.1). Mladići su češće imali hiperkinetski poremećaj (87,2%), koji je kod njih bio najčešće prisutni poremećaj, te poremećaj u ponašanju (57,8%) od ispitanica ženskog spola, dok su djevojke češće bolovale od anksioznih i depresivnih poremećaja (66,7%), koji su kod njih bili najčešće prisutni poremećaji, zatim psihotičnih poremećaja (62,5%) te poremećaja u prehrani (100,0%) u odnosu na ispitanike muškog spola (Tablica 5.1, Slika 5.2).

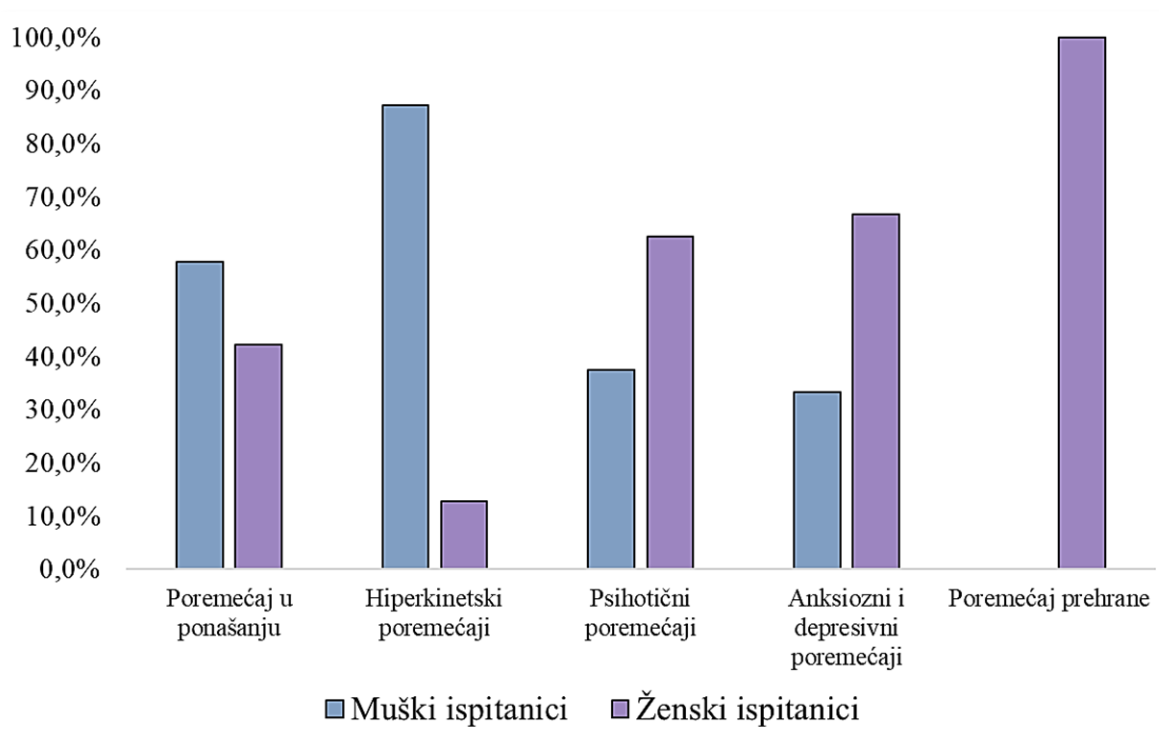
Tablica 5.1. Prevalencija psihijatrijskih poremećaja kod mladića i djevojaka.

Rezultati su prikazani kao zastupljenost pojedinog spola unutar dijagnostičke kategorije (%).

		Muški ispitanici (N=309)		Ženski ispitanici (N=265)		Statistika
		N	%	N	%	
Agresija	Zdravi (N=350)	158	45,1%	192	54,9%	$\chi^2=27,251$; df=1; p<0,001
	Agresivni (N=224)	151	67,4%	73	32,6%	
Kategorija psihičkog poremećaja	Poremećaj u ponašanju (N=45)	26	57,8%	19	42,2%	$\chi^2=62,536$; df=4; p<0,001
	Hiperkinetski poremećaji (N=125)	109	87,2%	16	12,8%	
	Psihotični poremećaji (N=8)	3	37,5%	5	62,5%	
	Anksiozni i depresivni poremećaji (N=39)	13	33,3%	26	66,7%	
	Poremećaj prehrane (N=7)	0	0,0%	7	100,0%	

**Slika 5.1.** Prevalencija psihijatrijskih poremećaja kod mladića i djevojaka.

Rezultati su prikazani kao zastupljenost pojedinog spola unutar dijagnostičke kategorije (%).



Slika 5.2. Prevalencija psihijatrijskih poremećaja kod mladića i djevojaka.

Rezultati su prikazani kao zastupljenost pojedinog spola unutar dijagnostičke kategorije (%).

Prosječna dob svih ispitanika bila je 11 godina (6;14), odnosno kod zdravih muških ispitanika 10 godina (6;14), agresivnih mladića 10 godina (8;14), zdravih djevojaka 11 godina (6;14) te bolesnih ženskih ispitanika 16 godina (13;17). Postojale su značajne razlike u dobi između ovih skupina ispitanika ($H=57,786$; $df=3$; $p<0,001$), pri čemu su agresivne djevojke oboljele od psihijatrijskih poremećaja bile značajno starije od zdravih djevojaka ($z=147,589$; $p<0,001$; post-hoc Dunn test), te zdravih ($z=169,895$; $p<0,001$; post-hoc Dunn test) i agresivnih muških ispitanika ($z=142,595$; $p<0,001$; post-hoc Dunn test).

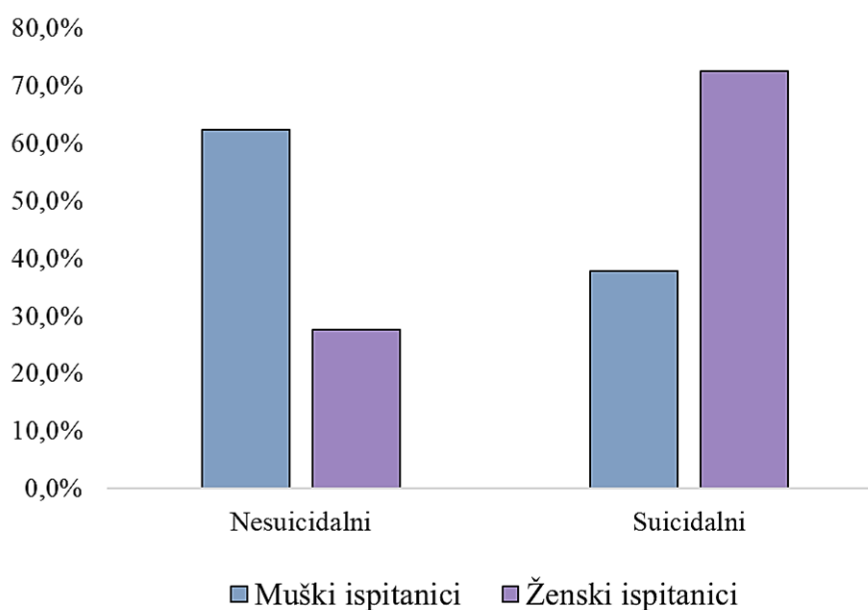
Dodatni demografski i klinički parametri (suicidalnost, postojanje ranog traumatskog iskustva, konzumacija alkohola i pušenje) istraženi su na dijelu agresivnih ispitanika oboljelih od psihijatrijskih poremećaja (45 mladića i 58 djevojaka adolescentne dobi) (Tablica 5.2). Djevojke su značajno češće bile suicidalne (72,4% djevojaka bilo je suicidalno) u odnosu na dječake (37,8% muških ispitanika pokazivalo je znakove suicidalnog ponašanja), $OR=2,209$ (1,396; 3,495) (Tablica 5.2, Slika 5.3).

Kod većine agresivnih mladića (71,1%) i djevojaka (60,3%) s psihijatrijskim poremećajima, postojalo je rano traumatsko iskustvo, te iako je rana trauma bila nešto češća kod muških ispitanika, nije bilo značajne razlike između mladića i djevojaka s obzirom na

prisutnost rane traume. Također nije bilo razlika u konzumaciji alkohola ili cigareta između muških i ženskih ispitanika s agresijom. U obje skupine ispitanika najbrojniji su bili oni koji nisu konzumirali alkohol niti cigarete (Tablica 5.2).

Tablica 5.2. Demografski i klinički parametri kod agresivnih muških i ženskih ispitanika s psihijatrijskim poremećajima.

		Muški ispitanici (N=45)		Ženski ispitanici (N=58)		Statistika
		N	%	N	%	
Suicidalnost	Ne	28	62,2%	16	27,6%	$\chi^2=12,423$; $df=1$; p<0,001
	Da	17	37,8%	42	72,4%	
Rana trauma	Ne	13	28,9%	23	39,7%	$\chi^2=1,292$; $df=1$; p=0,256
	Da	32	71,1%	35	60,3%	
Alkohol	Ne	33	73,3%	35	60,3%	$\chi^2=3,597$; $df=2$; p=0,166
	Ponekad	10	22,2%	14	24,1%	
	Da	2	4,4%	9	15,5%	
Pušenje	Ne	34	75,6%	42	72,4%	$\chi^2=3,297$; $df=2$; p=0,192
	Ponekad	0	0,0%	4	6,9%	
	Da	11	24,4%	12	20,7%	



Slika 5.3. Suicidalnost kod muških i ženskih ispitanika s agresijom

Istražene su razlike u frekvenciji pojavljivanja genotipova i alela s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 između muških i ženskih ispitanika (Tablica 5.3). Nije bilo razlika u frekvenciji pojavljivanja genotipova i alela obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 između mladića i djevojaka (Tablica 5.3), odnosno muški i ženski ispitanici su imali sličnu

distribuciju genotipova i alela s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680 ($p=0,750$ kod analize genotipova; $p=0,736$ kod analize alela), *DBH* rs1611115 ($p=0,173$ kod analize genotipova; $p=0,105$ kod analize alela) te sličnu distribuciju G i A alela s obzirom na polimorfizam *MAOB* rs1799836 ($p=0,510$) (Tablica 5.3).

Tablica 5.3. Frekvencije pojavljivanja *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 genotipova i alela između muških i ženskih ispitanika

Polimorfizam	Muški ispitanici (N=309)		Ženski ispitanici (N=265)		Statistika	
	N	%	N	%		
<i>COMT</i> rs4680	AA	73	23,6%	69	26,0%	$\chi^2=0,575$; df=2; $p=0,750$
	GA	158	51,1%	128	48,3%	
	GG	78	25,2%	68	25,7%	
	A	304	49,2%	266	50,2%	$\chi^2=0,114$; df=1; $p=0,736$
	G	314	50,8%	264	49,8%	
<i>DBH</i> rs1611115	CC	171	55,3%	167	63,0%	$\chi^2=3,509$; df=2; $p=0,173$
	CT	129	41,7%	91	34,3%	
	TT	9	2,9%	7	2,6%	
	C	471	76,2%	425	80,2%	$\chi^2=2,631$; df=1; $p=0,105$
T	147	23,8%	105	19,8%		
<i>MAOB</i> rs1799836	G	135	43,7%	244	46,0%	$\chi^2=0,435$; df=1; $p=0,510$
	A	174	56,3%	286	54,0%	

5.2. Povezanost kliničkih parametara s agresijom

Razlike u težini agresivnih simptoma procijenjenih prema ljestvici OAS te prema domenama verbalne agresije, fizičke agresije prema sebi, stvarima i drugim osobama između ispitanika s različitim tipovima psihijatrijskih poremećaja, testirane su Kruskal-Wallis analizom rangova na dijelu agresivnih ispitanika kod kojih je bio određen ukupan broj bodova na ljestvici OAS (ukupno 103 ispitanika s agresijom od kojih je 45 bilo muških, a 58 ženskih ispitanika) (Tablica 5.4).

Ukupan broj bodova na ljestvici OAS nije se značajno razlikovao između ispitanika s agresijom koji su bolovali od različitih tipova psihijatrijskih poremećaja, niti su razlike u težini agresije s obzirom na vrstu poremećaja primijećene kad su analizirani posebno mladići i djevojke. Također, broj bodova ostvaren na podljestvicama verbalne agresije, fizičke agresije prema sebi te fizičke agresije prema drugim osobama nije se značajno razlikovao između ispitanika s poremećajem u ponašanju, hiperkinetskim poremećajem, psihotičnim

poremećajima, anksioznim i depresivnim poremećajima te s poremećajem prehrane kad su testirani svi ispitanici zajedno, niti posebno kod ženskih ispitanika (Tablica 5.4).

Međutim, težina fizičke agresije prema stvarima značajno se razlikovala između svih ispitanika ovisno o tipu poremećaja, pa su tako ispitanici s hiperkinetskim poremećajem imali najviši broj bodova na podljestvici za fizičke agresije prema stvarima, dok su oni s psihotičnim poremećajima imali najniži (Tablica 5.4, Slika 5.4). Post-hoc analizom (Dunnov test) utvrđeno je da su ispitanici s psihotičnim poremećajem imali značajno manji broj bodova na domeni ljestvice OAS za fizičku agresiju prema stvarima od ispitanika s poremećajem u ponašanju ($z=25,585$; $p=0,018$) i hiperkinetskim poremećajem ($z=40,188$; $p=0,020$), dok su ispitanici s anksioznim i depresivnim poremećajima imali značajno niži broj bodova na podljestvici fizičke agresije prema stvarima u odnosu na ispitanike s poremećajem u ponašanju ($z=18,715$; $p=0,002$) te s hiperkinetskim poremećajem ($z=33,317$; $p=0,024$).

Slični rezultati primijećeni su i posebno kod muških ispitanika kod kojih su ispitanici s hiperkinetskim poremećajem imali najizraženiju agresiju prema stvarima, a ispitanici s psihotičnim poremećajima najmanje izraženu agresiju prema stvarima ($z=20,000$; $p=0,049$; post-hoc Dunn test). Osim toga, muški ispitanici s poremećajem u ponašanju imali su značajno viši broj bodova na ovoj podljestvici u odnosu na ispitanike s anksioznim i depresivnim poremećajima ($z=8,981$; $p=0,033$; post-hoc Dunn test) (Tablica 5.4, Slika 5.4).

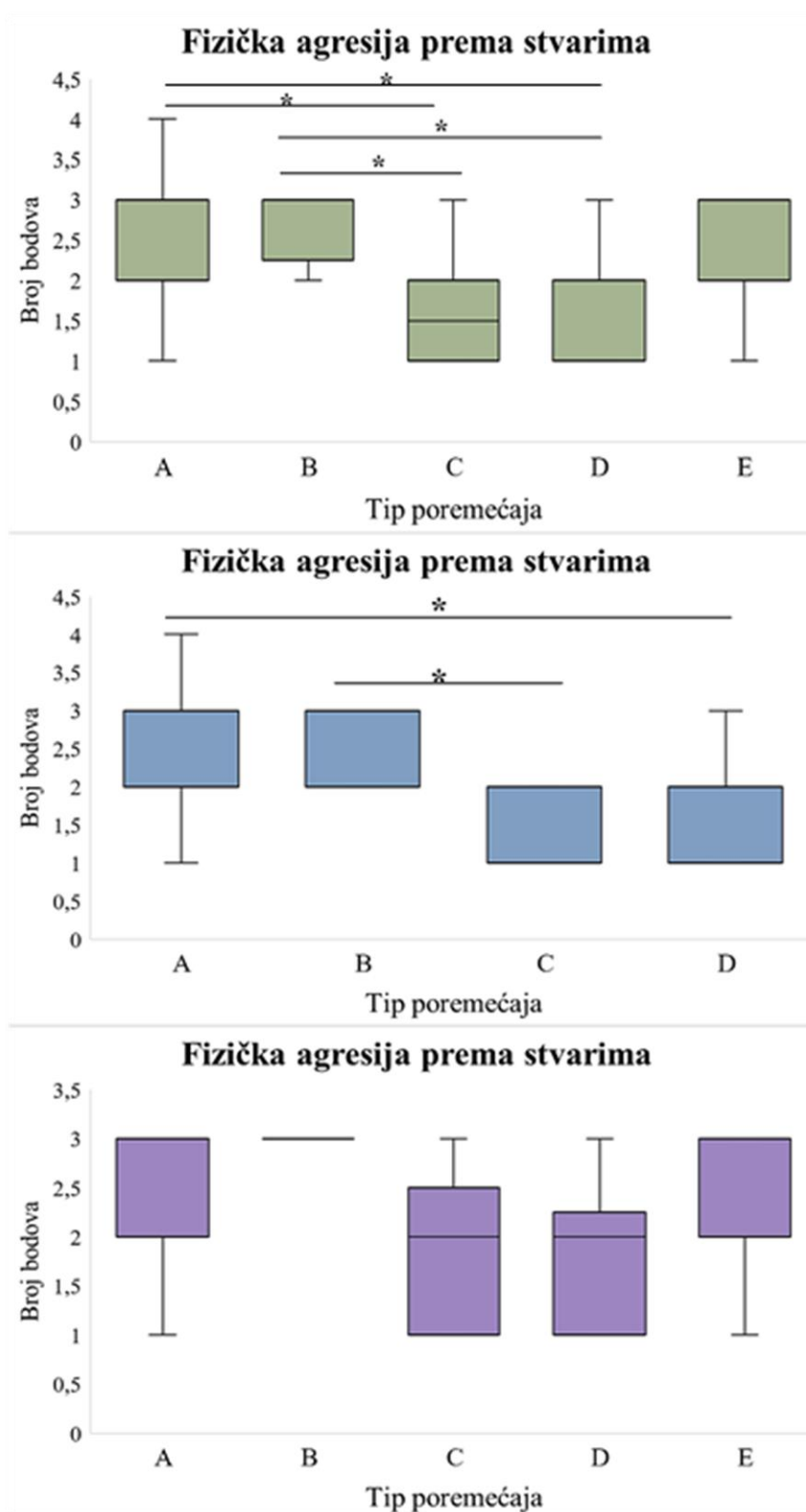
Zanimljivo je primijetiti da su ispitanici s psihotičnim poremećajem imali najviše vrijednosti na ljestvici za verbalnu agresiju, ali samo na razini trenda.

Tablica 5.4. Ukupna težina agresivnih simptoma i pojedinih domena agresivnog ponašanja procijenjena pomoću ljestvice OAS te pripadajućih podljestvica kod agresivnih ispitanika s obzirom na tip psihijatrijskog poremećaja.

Rezultati su prikazani kao medijan i interkvartilni rang.

Ljestvica	Tip poremećaja	Svi ispitanici (N=103)	Statistika	Muški ispitanici (N=45)	Statistika	Ženske ispitanice (N=58)	Statistika
OAS	A	21 (16; 24)	H=7,585; df=4; p=0,108	21 (15; 26)	H=3,909; df=3; p=0,271	21 (18; 23)	H=4,443; df=4; p=0,349
	B	23 (19; 24)		23 (15; 25)		22 (22; 22)	
	C	16 (15; 18)		16 (15; 18)		15 (14; 18)	
	D	19 (15; 22)		16 (14; 21)		20 (17; 22)	
	E	19 (18; 23)		.		19 (18; 23)	
Verbalna agresija	A	2 (2;3)	H=5,102; df=4; p=0,277	2 (2;2)	H=6,899; df=3; p=0,075	2 (2;3)	H=2,604; df=4; p=0,626
	B	3 (2;3)		2 (2;3)		3 (3;3)	
	C	3 (3;3)		3 (3;3)		3 (2;3)	
	D	2 (2;3)		2 (2;3)		2 (2;3)	
	E	2 (2;3)		.		2 (2;3)	
Fizička agresija prema sebi	A	2 (2;3)	H=3,977; df=4; p=0,409	2 (2;3)	H=0,717; df=3; p=0,869	2 (2;3)	H=6,059; df=4; p=0,195
	B	2 (2;3)		3 (2;3)		2 (2;2)	
	C	2 (2;3)		1 (1;2)		2 (2;2)	
	D	3 (2;3)		2 (1;2)		3 (2;3)	
	E	3 (2;3)		.		3 (2;3)	
Fizička agresija prema stvarima	A	2 (2;3)	H=14,909; df=4; p=0,005	2 (2;3)	H=8,481; df=3; p=0,037	3 (2;3)	H=7,638; df=4; p=0,106
	B	3 (3;3)		3 (2;3)		3 (3;3)	
	C	2 (1;2)		1 (1;2)		2 (1;2)	
	D	2 (1;2)		2 (1;2)		2 (1;2)	
	E	2 (2;3)		.		2 (2;3)	
Fizička agresija prema drugim osobama	A	2 (1;3)	H=2,956; df=4; p=0,565	2 (1;3)	H=3,153; df=3; p=0,369	2 (1;3)	H=0,781; df=4; p=0,941
	B	2 (2;3)		2 (1;3)		2 (2;2)	
	C	2 (1;2)		1 (1;2)		2 (1;2)	
	D	2 (1;2)		2 (1;2)		2 (2;2)	
	E	2 (1;3)		.		2 (1;3)	

A-Poremećaj u ponašanju; B-Hiperkinetski poremećaji; C-Psihотиčni poremećaji; D-Anksiozni i depresivni poremećaji; E-Poremećaj prehrane



Slika 5.4. Težina fizičke agresija prema stvarima procijenjena pomoću ljestvice OAS kod agresivnih ispitanika (a), agresivnih muških (b) i agresivnih ženskih ispitanica (c) s obzirom na tip psihijatrijskog poremećaja.

Rezultati su prikazani dijagramom pravokutnika pri čemu središnja horizontalna linija predstavlja medijan, a pravokutnici interkvartilni rang. A-Poremećaj u ponašanju; B-Hiperkinetski poremećaji; C-Psihotični poremećaji; D-Anksiozni i depresivni poremećaji; E-Poremećaj prehrane; * $p < 0,050$, post-hoc Dunn test.

Višestrukom linearnom regresijom ispitana je povezanost dobi, spola, pušenja, konzumacije alkohola te postojanja rane traume na ukupni broj bodova ostvaren na ljestvici OAS. Jedini značajni prediktor težine agresije bila je konzumacija alkohola ($\beta=0,358$; $p=0,002$), dok dob ($\beta=-0,160$; $p=0,115$), spol ($\beta=0,032$; $p=0,749$), pušenje ($\beta=-0,023$; $p=0,835$) i postojanje rane traume ($\beta=0,051$; $p=0,602$) nisu imali značajnog utjecaja na ukupnu težinu agresije u ispitivanom modelu ($R^2=0,132$; $F=2,953$; $p=0,016$).

Kako bi se dodatno ispitale potencijalne razlike u agresivnom ponašanju između spolova, razlike u broju bodova ostvarenom na ljestvici OAS te na podljestvicama verbalne agresije, fizičke agresije prema sebi, stvarima i drugim osobama između mladića i djevojaka ispitane su Mann-Whitney testom (Tablica 5.5). Nije bilo značajnih razlika između muških i ženskih ispitanika u broju bodova ostvarenog na ljestvici OAS te na podljestvicama za verbalnu agresiju te fizičku agresiju prema sebi, stvarima i drugim osobama. Ti su rezultati pokazali da se muški i ženski ispitanici nisu značajno razlikovali po težini agresivnog ponašanja te nisu primijećene razlike u specifičnim domenama agresivnog ponašanja (Tablica 5.5).

Tablica 5.5. Ukupna težina agresivnih simptoma i pojedinih domena agresivnog ponašanja procijenjena pomoću ljestvice OAS te podljestvicama za verbalnu agresiju te fizičku agresiju prema sebi, prema stvarima i prema drugim osobama kod mladića i djevojaka oboljelih od psihijatrijskih poremećaja.

Rezultati su prikazani kao medijan i interkvartilni rang.

	Spol		Statistika
	Muški (N=45)	Ženski (N=58)	
OAS	19 (15;23)	20 (17;22)	U=1215,0; p=0,548
Verbalna agresija	2 (2;3)	2 (2;3)	U=1155,0; p=0,238
Fizička agresija prema sebi	2 (2;3)	3 (2;3)	U=1293,0; p=0,928
Fizička agresija prema stvarima	2 (1;3)	2 (2;3)	U=1285,0; p=0,888
Fizička agresija prema drugim osobama	2 (1;3)	2 (2;3)	U=1203,5; p=0,472

OAS – Otvorena ljestvica za agresiju

S obzirom da je višestruka linearna regresija pokazala značajni utjecaj konzumacije alkohola na težinu agresije, ispitane su razlike u agresivnosti te pojedinim domenama agresivnog ponašanja između ispitanika koji ne konzumiraju alkohol, koji ga ponekad konzumiraju te koji ga redovito konzumiraju (Tablica 5.6). Potvrđena je povezanost konzumacije alkohola s naglašenijim simptomima agresivnog ponašanja ($p=0,004$). Ispitanici

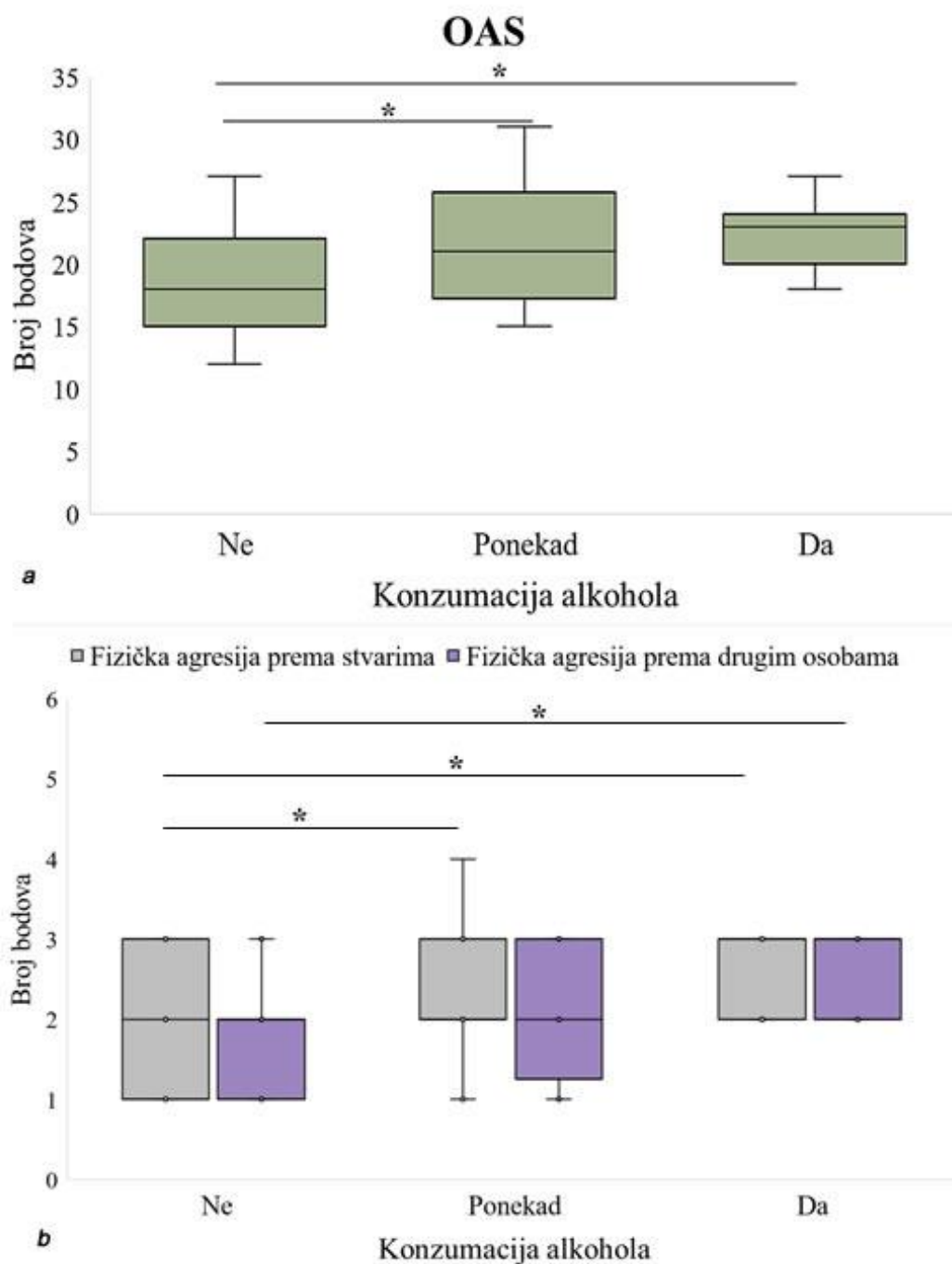
koji nisu konzumirali alkohol su imali su značajno niži broj bodova na ljestvici OAS od ispitanika koji redovno konzumiraju alkohol ($p=0,007$; post hoc Dunn test) te od onih koji su ga konzumirali ponekad ($p=0,018$; post hoc Dunn test) (Tablica 5.6, Slika 5.5). To je posebno uočeno kod fizičke agresije prema stvarima ($p=0,021$) i agresije prema drugim osobama ($p=0,003$), gdje su ispitanici koji nisu konzumirali alkohol imali slabije simptome u odnosu na one koji su alkohol konzumirali redovito ($p=0,003$ kod fizičke agresije prema stvarima; $p=0,020$ kod fizičke agresije prema drugim ljudima; post hoc Dunn test) te u odnosu na one koji su alkohol konzumirali ponekad ($p=0,020$ kod fizičke agresije prema stvarima) (Tablica 5.6, Slika 5.5). Međutim, konzumacija alkohola nije bila povezana s brojem bodova ostvarenih na podljestvicama za verbalnu agresiju ($p=0,181$) niti za fizičku agresiju prema sebi ($p=0,241$) (Tablica 5.6).

Tablica 5.6. Ukupna težina agresivnih simptoma i pojedinih domena agresivnog ponašanja procijenjena pomoću ljestvice OAS ispitanika s obzirom na konzumaciju alkohola.

Rezultati su prikazani kao medijan i interkvartilni rang.

	Konzumacija alkohola			Statistika
	Ne (N=68)	Ponekad (N=24)	Da (N=11)	
OAS	18 (15; 22)	21 (18; 26)	23 (20; 24)	H=10,824; df=2; p=0,004
Verbalna agresija	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	H=3,413; df=2; p=0,181
Fizička agresija prema sebi	2 (2; 3)	3 (2; 3)	2 (2; 3)	H=2,849; df=2; p=0,241
Fizička agresija prema stvarima	2 (1; 3)	2 (2; 3)	3 (2; 3)	H=7,759; df=2; p=0,021
Fizička agresija prema drugim osobama	2 (1; 2)	2 (2; 3)	3 (2; 3)	H=11,840; df=2; p=0,003

OAS – Overtova ljestvica za agresiju



Slika 5.5. Ukupna težina agresivnih simptoma (a) i pojedinih domena agresivnog ponašanja (b) procijenjena pomoću ljestvice OAS kod agresivnih ispitanika s obzirom na konzumaciju alkohola.

Rezultati su prikazani pomoću dijagrama pravokutnika pri čemu središnja horizontalna linija predstavlja medijan a pravokutnici interkvartilni rang. * $p < 0,050$, post-hoc Dunn test.

Razlike u ukupnoj težini agresivnih simptoma i pojedinih domena agresivnog ponašanja također su ispitani kod agresivnih ispitanika podijeljenih po težini prisutne anksioznosti (Tablica 5.7) i depresije (Tablica 5.8) s obzirom na broj bodova ostvaren na ljestvicama BAI, odnosno BDI.

Nije bilo značajnih razlika u ukupnom broju bodova na OAS-u, niti na domenama za verbalnu agresiju, fizičku agresiju prema sebi, prema stvarima ili prema drugim osobama kod agresivnih ispitanika podijeljenih po stupnju anksioznosti (Tablica 5.7). Međutim ispitanici su pokazivali značajne razlike u težini verbalne agresije ($p=0,033$) i fizičke agresije prema stvarima ($p=0,009$) s obzirom na težinu depresivnih simptoma (Tablica 5.8, Slika 5.6). Ispitanici s umjerenom depresijom imali su najviši broj bodova na podljestvici za verbalnu agresiju te najniži na ljestvici za fizičku agresiju prema stvarima (Tablica 5.8, Slika 5.6). Post-hoc analizom (Dunnov test) utvrđeno je da su najveće razlike bile između ispitanika s umjerenom i jakom depresijom i u slučaju verbalne agresije ($z=20,237$; $p=0,004$) i u slučaju fizičke agresije prema stvarima.

Tablica 5.7. Ukupna težina agresivnih simptoma i pojedinih domena agresivnog ponašanja procijenjena pomoću ljestvice OAS kod ispitanika s agresijom s obzirom na težinu anksioznih simptoma.

Rezultati su prikazani kao medijan i interkvartilni rang.

	Anksioznost (BAI)				Statistika
	Bez (N=21)	Blaga (N=35)	Umjeren (N=23)	Jaka (N=24)	
OAS	21 (16; 23)	18 (15; 23)	20 (18; 23)	19 (15; 23)	H=1,302; df=3; p=0,729
Verbalna agresija	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	H=2,301; df=3; p=0,512
Fizička agresija prema sebi	3 (2; 3)	3 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	H=3,739; df=3; p=0,291
Fizička agresija prema stvarima	2 (2; 3)	2 (1; 3)	2 (2; 3)	2 (1; 3)	H=1,051; df=3; p=0,789
Fizička agresija prema drugim osobama	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (2; 3)	2 (1; 2)	H=1,541; df=3; p=0,673

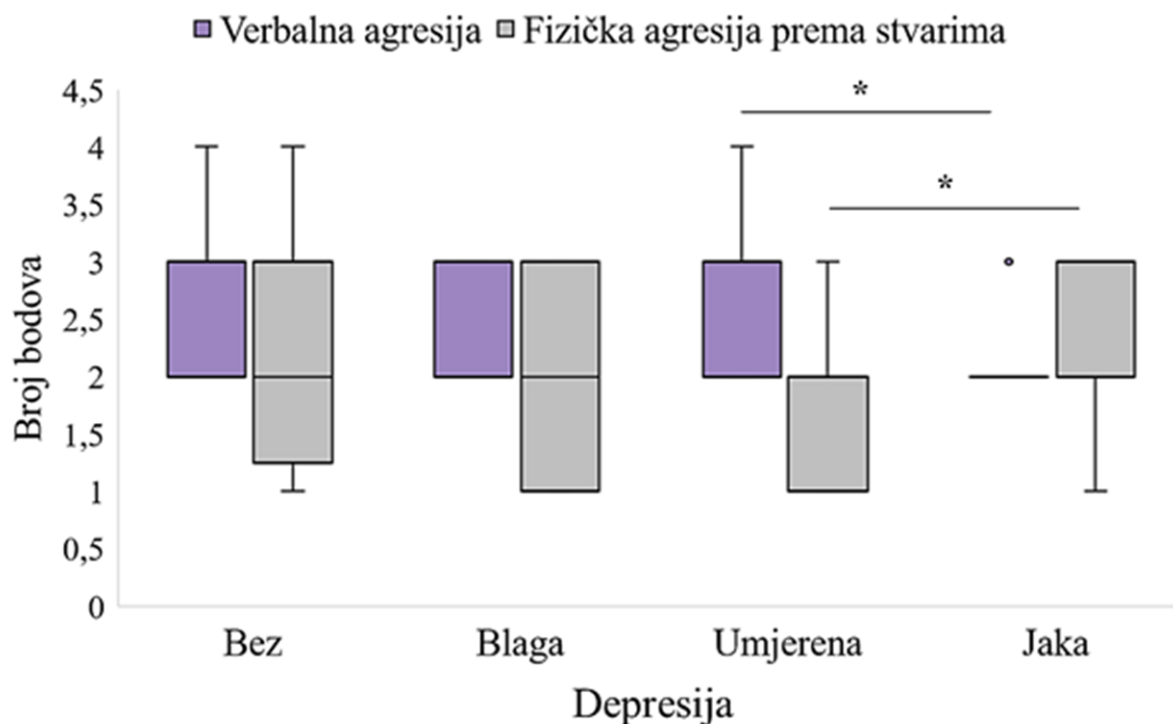
BAI – Beckov inventar anksioznosti; OAS – Otvorena ljestvica za agresiju

Tablica 5.8. Ukupna težina agresivnih simptoma i pojedinih domena agresivnog ponašanja procijenjena pomoću ljestvice OAS kod ispitanika s agresijom s obzirom na težinu depresivnih simptoma.

Rezultati su prikazani kao medijan i interkvartilni rang.

	Depresija (BDI)				Statistika
	Bez (N=28)	Blaga (N=23)	Umjerena (N=27)	Jaka (N=25)	
OAS	20 (16; 24)	19 (15; 23)	19 (15; 22)	20 (18; 24)	H=2,327; df=3; p=0,507
Verbalna agresija	2 (2; 3)	2 (2; 3)	3 (2; 3)	2 (2; 2)	H=8,750; df=3; p=0,033
Fizička agresija prema sebi	2 (2; 3)	2 (2; 3)	3 (2; 3)	2 (2; 3)	H=3,556; df=3; p=0,314
Fizička agresija prema stvarima	2 (2; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 2)	3 (2; 3)	H=11,491; df=3; p=0,009
Fizička agresija prema drugim osobama	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 2)	2 (2; 3)	H=2,388; df=3; p=0,496

BDI – Beckov inventar depresije; OAS – Otvorena ljestvica za agresiju



Slika 5.6. Težina verbalne agresije i fizičke agresije prema predmetima procijenjena pomoću ljestvice OAS kod ispitanika s agresijom podijeljenih po težini depresivnih simptoma određenih pomoću ljestvice BDI.

Rezultati su prikazani dijagramom pravokutnika pri čemu središnja horizontalna linija predstavlja medijan, pravokutnici interkvartilni rang, a obojane točke stršeće vrijednosti (eng. *outliere*). *p<0,050, post-hoc Dunn test.

5.3. Povezanost polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 s agresijom

Razlike u frekvenciji pojavljivanja genotipova i alela s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 između zdravih ispitanika i agresivnih ispitanika oboljelih od psihijatrijskih poremećaja ispitane su χ^2 testom (Tablica 5.9). S obzirom da se gen *MAOB* i s njim polimorfizam *MAOB* rs1799836 nalaze na X kromosomu, zbog čega muški ispitanici nose samo po jedan alel s obzirom na navedeni polimorfizam, razlike u frekvenciji pojavljivanja sva 3 polimorfizma između zdravih i agresivnih ispitanika dodatno su ispitana i posebno kod mladića i djevojaka (Tablica 5.9).

Nije bilo značajnih razlika u distribuciji genotipova niti alela s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 između ispitanika s agresijom i zdravih ispitanika (Tablica 5.9).

Kod ženskih ispitanica također nije bilo značajnih razlika u frekvenciji pojavljivanja genotipova ili alela obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 (Tablica 5.9).

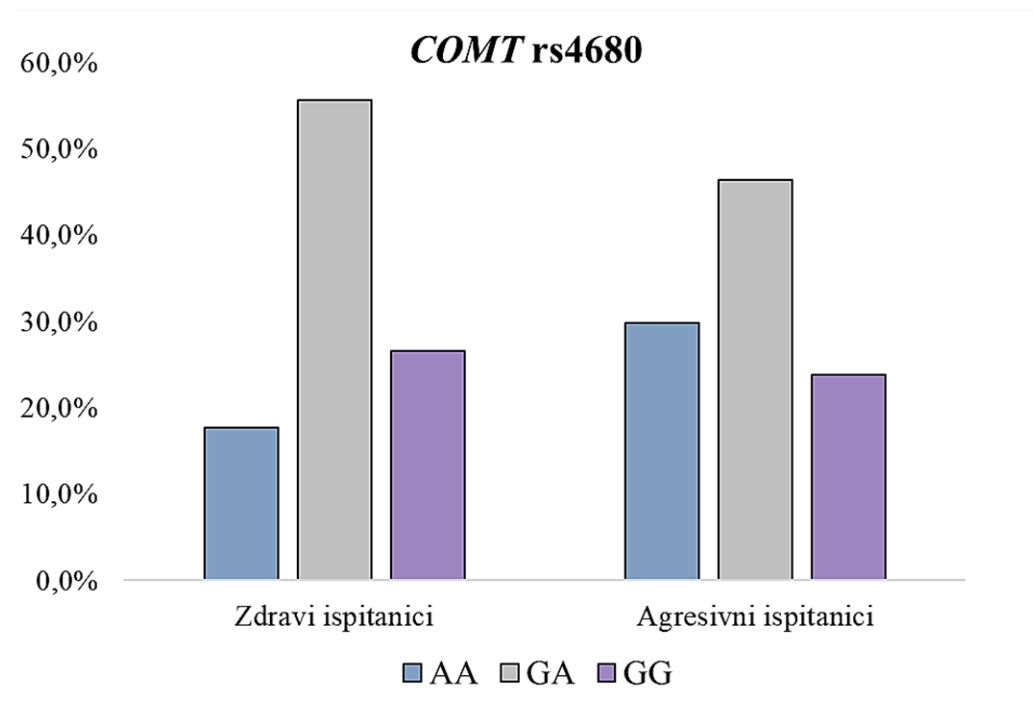
Međutim, kad su se promatrali samo muški ispitanici, značajne razlike primijećene su u raspodjeli genotipova s obzirom na polimorfizam *COMT* rs4680 ($p=0,043$). Naime, kod agresivnih ispitanika, AA homozigoti su bili značajno češće zastupljeni (29,8%, $R=1,6$) nego kod zdravih ispitanika gdje su bili zastupljeni s 22,0% ($R=1,5$) (Tablica 5.9, Slika 5.7). Taj je nalaz provjeren i potvrđen ($\chi^2=6.240$; $df=1$; $p=0,012$) pomoću grupiranja ispitanika u G nosioce (nosioci kombiniranih GA i GG genotipova) prema AA homozigotnim nosiocima (nosioci AA genotipa). Pokazano je da su AA homozigoti ($R=1.60$) kod agresivnih muških ispitanika doprinijeli značajnim razlikama u učestalosti pojavljivanja G nosioca i AA homozigota. Ta se značajna povezanost polimorfizma *COMT* rs4680 nije potvrdila analizom alela. Iako je u skupini agresivnih muških ispitanika alel A (52,5%) bio učestaliji od alela G (47,5%), dok su kod zdravih ispitanika nosioci G alela bili više zastupljeni (52,1%) nego nositelji A alela (47,9%), ove razlike nisu bile statistički značajne (Tablica 5.9).

Dodatno je ispitan aditivni učinak pojedinih alela na razvoj psihijatrijskih poremećaja, odnosno agresiju. Ispitanici su podijeljeni na 8 skupina s obzirom na to koju kombinaciju alela ispitivanih polimorfizama nose, pri čemu prvi naznačeni alel odgovara polimorfizmu *COMT* rs4680, drugi *DBH* rs1611115, a treći polimorfizmu *MAOB* rs1799836. Nije bilo značajnih razlika u frekvenciji pojavljivanja pojedinih kombinacija alela između ispitanika sa

i bez agresije, ni posebno kod muških i ženskih ispitanika s obzirom na prisutnost agresije (Tablica 5.10).

Tablica 5.9. Frekvencije pojavljivanja genotipova i alela s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 kod zdravih i bolesnih ispitanika s agresijom te podijeljeno po spolu.

Polimorfizam	Zdravi ispitanici (N=350)		Agresivni ispitanici (N=224)		Statistika	
	N	%	N	%		
Svi ispitanici (N=574)						
<i>COMT</i> rs4680	AA	77	22,0%	65	29,0%	$\chi^2=3,616$; df=2; p=0,164
	GA	181	51,7%	105	46,9%	
	GG	92	26,3%	54	24,1%	
	A	335	47,9%	235	52,5%	$\chi^2=2,310$; df=1; p=0,129
	G	365	52,1%	213	47,5%	
<i>DBH</i> rs1611115	CC	210	60,0%	128	57,1%	$\chi^2=2,233$; df=2; p=0,327
	CT	128	36,6%	92	41,1%	
	TT	12	3,4%	4	1,8%	$\chi^2=0,059$; df=1; p=0,808
	C	548	78,3%	348	77,7%	
<i>MAOB</i> rs1799836	T	152	21,7%	100	22,3%	$\chi^2=0,169$; df=1; p=0,681
	G	242	44,6%	137	46,1%	
Muški ispitanici (N=309)						
<i>COMT</i> rs4680	AA	28	17,7%	45	29,8%	$\chi^2=6,316$; df=2; p=0,043
	GA	88	55,7%	70	46,4%	
	GG	42	26,6%	36	23,8%	
	A	144	45,6%	160	53,0%	$\chi^2=3,393$; df=1; p=0,065
	G	172	54,4%	142	47,0%	
<i>DBH</i> rs1611115	CC	90	57,0%	81	53,6%	$\chi^2=1,510$; df=2; p=0,470
	CT	62	39,2%	67	44,4%	
	TT	6	3,8%	3	2,0%	$\chi^2=0,048$; df=1; p=0,826
	C	242	76,6%	229	75,8%	
<i>MAOB</i> rs1799836	T	74	23,4%	73	24,2%	$\chi^2=0,465$; df=1; p=0,495
	G	72	45,6%	63	41,7%	
Ženske ispitanice (N=265)						
<i>COMT</i> rs4680	AA	49	25,5%	20	27,4%	$\chi^2=0,114$; df=2; p=0,945
	GA	93	48,4%	35	47,9%	
	GG	50	26,0%	18	24,7%	
	A	191	49,7%	75	51,4%	$\chi^2=0,112$; df=1; p=0,737
	G	193	50,3%	71	48,6%	
<i>DBH</i> rs1611115	CC	120	62,5%	47	64,4%	$\chi^2=0,647$; df=2; p=0,724
	CT	66	34,4%	25	34,2%	
	TT	6	3,1%	1	1,4%	$\chi^2=0,220$; df=1; p=0,639
	C	306	79,7%	119	81,5%	
<i>MAOB</i> rs1799836	T	78	20,3%	27	18,5%	$\chi^2=3,754$; df=2; p=0,153
	GG	37	19,3%	22	30,1%	
	AG	96	50,0%	30	41,1%	
	AA	59	30,7%	21	28,8%	$\chi^2=1,752$; df=1; p=0,186
	G	170	44,3%	74	50,7%	
A	214	55,7%	72	49,3%		



Slika 5.7. Učestalost pojavljivanja polimorfizma *COMT* rs4680 kod muških ispitanika sa i bez agresije.

Tablica 5.10. Frekvencije pojavljivanja kombinacija alela s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 kod zdravih i bolesnih ispitanika s agresijom te podijeljeno po spolu.

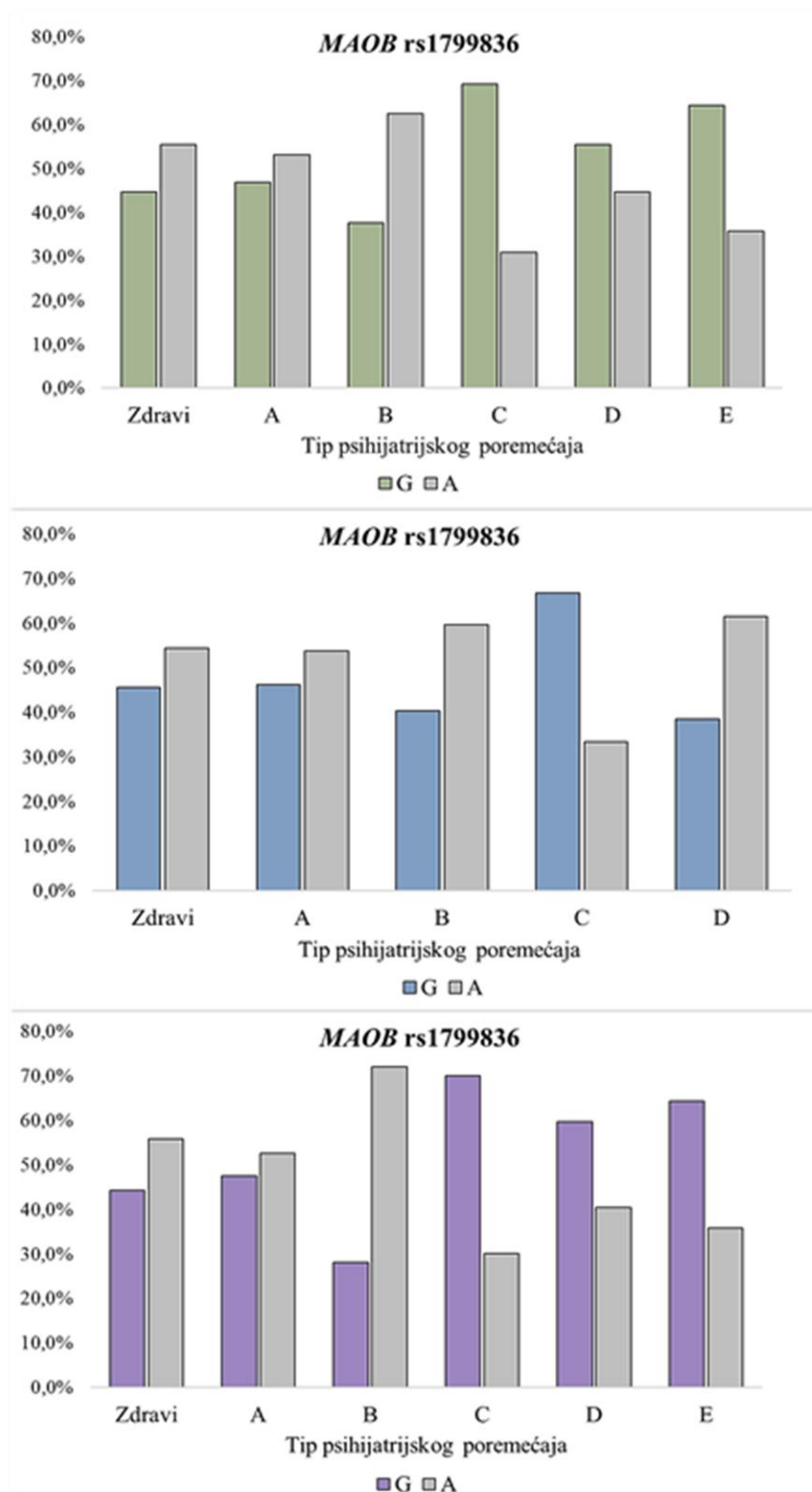
Kombinacija alela [#]	Zdravi ispitanici (N=350)		Agresivni ispitanici (N=224)		Statistika
	N	%	N	%	
Svi ispitanici (N=574)					
ACG	151	27,9%	95	32,0%	$\chi^2=11,056$; df=7; p=0,136
ACA	129	23,8%	86	29,0%	
ATG	12	2,2%	3	1,0%	
ATA	15	2,8%	6	2,0%	
GCG	70	12,9%	32	10,8%	
GCA	108	19,9%	54	18,2%	
GTG	9	1,7%	7	2,4%	
GTA	48	8,9%	14	4,7%	
Muški ispitanici (N=309)					
ACG	55	34,8%	53	35,1%	$\chi^2=2,578$; df=6; p=0,860
ACA	56	35,4%	59	39,1%	
ATG	2	1,3%	1	0,7%	
ATA	3	1,9%	2	1,3%	
GCG	14	8,9%	9	6,0%	
GCA	27	17,1%	27	17,9%	
GTG	1	0,6%	0	0,0%	
GTA	0	0,0%	0	0,0%	
Ženski ispitanici (N=265)					
ACG	96	25,0%	42	28,8%	$\chi^2=5,317$; df=7; p=0,621
ACA	73	19,0%	27	18,5%	
ATG	10	2,6%	2	1,4%	
ATA	12	3,1%	4	2,7%	
GCG	56	14,6%	23	15,8%	
GCA	81	21,1%	27	18,5%	
GTG	8	2,1%	7	4,8%	
GTA	48	12,5%	14	9,6%	

COMT rs4680-*DBH* rs1611115-*MAOB* rs1799836

Ispitane su razlike u frekvenciji pojavljivanja genotipova i alela s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 između različitih kategorija poremećaja kod svih ispitanika zajedno te posebno kod ispitanika muškog, odnosno ženskog spola (Tablica 5.11). Učestalost genotipova ili alela obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680 i *DBH* rs1611115 nije bila značajno različita između ispitanika s poremećajem u ponašanju, hiperkinetskim poremećajem, psihotičnim poremećajima, anksioznim i depresivnim poremećajima, poremećajima u prehrani i zdravih ispitanika, ni kad su analizirani svi ispitanici zajedno, niti kad su bili podijeljeni po spolu (Tablica 5.11).

S druge strane, polimorfizam *MAOB* rs1799836 je bio značajno povezan s tipom poremećaja od kojeg su ispitanici bolovali kad su analizirani svi ispitanici zajedno ($p=0,047$), međutim, podjela po spolu potvrdila je njegovu povezanost samo kod ženskih ispitanica ($p=0,026$), dok su mladići imali sličnu distribuciju alela s obzirom na ovaj polimorfizam kod svih tipova poremećaja, kao i kod zdravih ispitanika. Najveće razlike primijećene su među djevojkama kod hiperkinetskog poremećaja gdje je A alel bio značajno češće zastupljen (71,9%; $R=1,4$), dok je A alel bio značajno manje zastupljen kod psihotičnog poremećaja (30,0%; $R=-1,0$) te anksioznih i depresivnih poremećaja (40,4%; $R=-1,3$) (Tablica 5.11, Slika 5.8).

Polimorfizam	Zdravi ispitanici		Poremećaj u ponašanju		Hiperkinetski poremećaji		Psihoteični poremećaji		Anksiozni i depresivni poremećaji		Poremećaj prehrane		Statistika	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Ženske ispitanice (N=265)														
COMT rs4680	AA	49	25,5%	5	26,3%	4	25,0%	0	0,0%	9	34,6%	2	28,6%	$\chi^2=6,106$; df=10; p=0,770
	AG	93	48,4%	10	52,6%	10	62,5%	3	60,0%	10	38,5%	2	28,6%	
	GG	50	26,0%	4	21,1%	2	12,5%	2	40,0%	7	26,9%	3	42,9%	
	A	191	49,7%	20	52,6%	18	56,3%	3	30,0%	28	53,8%	6	42,9%	$\chi^2=2,802$; df=5; p=0,731
	G	193	50,3%	18	47,4%	14	43,8%	7	70,0%	24	46,2%	8	57,1%	
DBH rs1611115	CC	120	62,5%	13	68,4%	9	56,3%	5	100,0%	17	65,4%	3	42,9%	$\chi^2=7,103$; df=10; p=0,716
	CT	66	34,4%	6	31,6%	6	37,5%	0	0,0%	9	34,6%	4	57,1%	
	TT	6	3,1%	0	0,0%	1	6,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	C	306	79,7%	32	84,2%	24	75,0%	10	100,0%	43	82,7%	10	71,4%	$\chi^2=4,342$; df=5; p=0,501
	T	78	20,3%	6	15,8%	8	25,0%	0	0,0%	9	17,3%	4	28,6%	
MAOB rs1799836	GG	37	19,3%	5	26,3%	1	6,3%	3	60,0%	10	38,5%	3	42,9%	$\chi^2=15,645$; df=10; p=0,110
	GA	96	50,0%	8	42,1%	7	43,8%	1	20,0%	11	42,3%	3	42,9%	
	AA	59	30,7%	6	31,6%	8	50,0%	1	20,0%	5	19,2%	1	14,3%	
	G	170	44,3%	18	47,4%	9	28,1%	7	70,0%	31	59,6%	9	64,3%	$\chi^2=12,689$; df=5; p=0,026
	A	214	55,7%	20	52,6%	23	71,9%	3	30,0%	21	40,4%	5	35,7%	



Slika 5.8. Učestalost pojavljivanja polimorfizma *MAOB* rs1799836 kod svih (a), muških (b) i ženskih (c) ispitanika s obzirom na tip poremećaja.

Rezultati su prikazani dijagramom pravokutnika pri čemu središnja horizontalna linija predstavlja medijan, a pravokutnici interkvartilni rang. A-Poremećaj u ponašanju; B-Hiperkinetski poremećaji; C-Psihotični poremećaji; D-Anksiozni i depresivni poremećaji; E-Poremećaj prehrane

Razlike u vrijednostima ukupnog broja bodova na ljestvici OAS (Tablica 12) te na pojedinačnim domenama koje uključuju verbalnu agresiju (Tablica 5.13), fizičku agresiju prema sebi (Tablica 5.14), stvarima (Tablica 5.15) ili drugim osobama (Tablica 5.16) s obzirom na genotipove tj. alele polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 te *MAOB* rs1799836 testirane su Kruskal-Wallisovom analizom varijance rangova i Mann Whitney-*im* testom rangova kod ukupno 103 ispitanika s agresijom (45 muških i 58 ženskih ispitanika).

Nije bilo značajnih razlika u ukupnom broju bodova na ljestvici OAS (Tablica 5.12), kao ni na domenama verbalne agresije (Tablica 5.13), fizičke agresije prema sebi (Tablica 5.14), stvarima (Tablica 5.15) ili drugim osobama (Tablica 5.16) između nosioca različitih genotipova, niti između nosioca različitih alela s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 te *MAOB* rs1799836 kad su ispitivani mladići i djevojke zajedno. Nedostatak povezanosti ovih polimorfizama s težinom agresivnih simptoma te različitih domena agresivnih simptoma, također je primijećen kad su u obzir uzeti samo muški ispitanici (Tablice 5.12-16).

Kod djevojaka, broj bodova ostvaren na podljestvici OAS za verbalnu agresiju značajno se razlikovao između nositeljica različitih genotipova s obzirom na polimorfizam *DBH* rs1611115, pri čemu su heterozigoti tj. nositeljice CT genotipa imale značajno viši broj bodova od nositeljica CC genotipa ($p=0,042$), međutim nisu primijećene razlike u intenzitetu verbalne agresije između nositeljica C i T alela (Tablica 5.13).

Tablica 5.12. Broj bodova na ljestvici OAS kod ispitanika s agresijom s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836.

Rezultati su prikazani kao medijan i interkvartilni rang.

Polimorfizam	OAS							
	Svi ispitanici	Statistika	Muški ispitanici	Statistika	Ženske ispitanice	Statistika		
COMT rs4680	AA	21 (15; 23)	H=0,822; df=2; p=0,663	20 (15; 21)	H=0,457; df=2; p=0,796	21 (18; 24)	H=1,738; df=2; p=0,419	
	AG	20 (16; 23)		20 (15; 25)		20 (18; 22)		
	GG	18 (16; 22)		18 (16; 23)		19 (16; 22)		
	A	20 (16; 23)	U=5006,0; p=0,502	20 (15; 23)	U=950,0; p=0,683	21 (18; 23)		U=1432,0; p=0,166
	G	19 (16; 22)		18 (15; 24)		19 (17; 22)		
	DBH rs1611115	CC	18 (15; 23)	H=1,596; df=2; p=0,450	17 (15; 24)	H=0,412; df=2; p=0,814		19 (16; 23)
CT		21 (18; 23)	21 (15; 24)		21 (19; 22)			
TT		20 (20; 20)	20 (20; 20)		.			
C		19 (15; 23)	U=3067,0; p=0,273	18 (15; 24)	U=688,0; p=0,571	20 (17; 23)	U=822,0; p=0,311	
T		21 (18; 23)		20 (15; 23)		21 (19; 22)		
MAOB rs1799836	GG	.	.	.	20 (18; 22)	H=0,697; df=2; p=0,706		
	GA	.	.	.	21 (17; 24)			
	AA	.	.	.	20 (16; 22)			
	G	20 (18; 23)	U=2809,0; p=0,157	21 (16; 24)	U=197,0; p=0,209	20 (18; 23)	U=1541,5; p=0,511	
	A	19 (15; 22)		17 (15; 22)		20 (16; 22)		

Tablica 5.13. Broj bodova podljestvici OAS za verbalnu agresiju kod ispitanika s agresijom s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836.

Rezultati su prikazani kao medijan i interkvartilni rang.

Polimorfizam	Verbalna agresija						
	Svi ispitanici	Statistika	Muški ispitanici	Statistika	Ženske ispitanice	Statistika	
<i>COMT</i> rs4680	AA	2 (2;3)	H=2,971;	2 (2;2)	H=2,266;	2 (2;3)	H=0,985;
	AG	2 (2;3)	df=2;	2 (2;3)	df=2;	2 (2;3)	df=2;
	GG	3 (2;3)	p=0,226	3 (2;3)	p=0,322	3 (2;3)	p=0,611
	A	2 (2;3)	U=4672,0;	2 (2;2)	U=856,0;	2 (2;3)	U=1526,0;
	G	2 (2;3)	p=0,086	2 (2;3)	p=0,147	2 (2;3)	p=0,322
<i>DBH</i> rs1611115	CC	2 (2;3)	H=2,069;	2 (2;3)	H=0,550;	2 (2;3)	U=272,0;
	CT	2 (2;3)	df=2;	2 (2;3)	df=2;	3 (2;3)	p=0,042
	TT	2 (2;2)	p=0,355	2 (2;2)	p=0,760	.	
	C	2 (2;3)	U=3225,0;	2 (2;3)	U=704,0;	2 (2;3)	U=744,0;
	T	2 (2;3)	p=0,471	2 (2;3)	p=0,608	3 (2;3)	p=0,070
<i>MAOB</i> rs1799836	GG	.		.		2 (2;3)	H=0,865;
	GA	.		.		2 (2;3)	df=2;
	AA	.		.		2 (2;3)	p=0,649
	G	2 (2;3)	U=3152,0;	2 (2;3)	U=237,0;	2 (2;3)	U=1585,5;
	A	2 (2;3)	p=0,772	2 (2;3)	p=0,672	2 (2;3)	p=0,645

Tablica 5.14. Broj bodova na podljestvici OAS za fizičku agresiju prema sebi kod ispitanika s agresijom s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836.

Rezultati su prikazani kao medijan i interkvartilni rang.

Polimorfizam	Fizička agresija prema sebi						
	Svi ispitanici	Statistika	Muški ispitanici	Statistika	Ženske ispitanice	Statistika	
<i>COMT</i> rs4680	AA	3 (2;3)	H=0,677;	2 (2;3)	H=0,978;	3 (2;3)	H=1,705;
	AG	3 (2;3)	df=2;	3 (2;3)	df=2;	3 (2;3)	df=2;
	GG	2 (2;3)	p=0,713	3 (2;3)	p=0,613	2 (2;3)	p=0,426
	A	3 (2;3)	U=5042,0;	2 (2;3)	U=934,0;	3 (2;3)	U=1462,0;
	G	2 (2;3)	p=0,507	3 (2;3)	p=0,540	2 (2;3)	p=0,171
<i>DBH</i> rs1611115	CC	2 (2;3)	H=1,193;	2 (2;3)	H=1,444;	3 (2;3)	U=375,0;
	CT	3 (2;3)	df=2;	3 (2;3)	df=2;	3 (2;3)	P=0,927
	TT	3 (3;3)	p=0,551	3 (3;3)	p=0,486	.	.
	C	2 (2;3)	U=3225,0;	2 (2;3)	U=660,0;	3 (2;3)	U=748,0;
	T	3 (2;3)	p=0,471	3 (2;3)	p=0,345	3 (2;3)	p=0,097
<i>MAOB</i> rs1799836	GG	3 (2;3)	H=0,261;
	GA	3 (2;3)	df=2;
	AA	2 (2;3)	p=0,878
	G	3 (2;3)	U=3186,0;	2 (2;3)	U=241,0;	3 (2;3)	U=1600,5;
	A	2 (2;3)	p=0,881	3 (2;3)	p=0,775	2 (2;3)	p=0,721

Tablica 5.15. Broj bodova na podljestvici OAS za fizičku agresiju prema stvarima kod ispitanika s agresijom s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836. Rezultati su prikazani kao medijan i interkvartilni rang.

Polimorfizam	Fizička agresija prema stvarima						
	Svi ispitanici	Statistika	Muški ispitanici	Statistika	Ženske ispitanice	Statistika	
<i>COMT</i> rs4680	AA	2 (2;3)	H=0,868;	2 (2;3)	H=0,911;	2 (2;3)	H=0,201;
	AG	2 (1;3)	df=2;	2 (1;3)	df=2;	2 (1;3)	df=2;
	GG	2 (1;3)	p=0,648	2 (1;3)	p=0,634	2 (1;3)	p=0,904
	A	2 (2;3)	U=4919,0;	2 (2;3)	U=893,0;	2 (2;3)	U=1612,0;
	G	2 (1;3)	p=0,353	2 (1;3)	p=0,358	2 (1;3)	p=0,679
<i>DBH</i> rs1611115	CC	2 (1;3)	H=2,022;	2 (2;3)	H=0,039;	2 (1;2)	U=274,0;
	CT	2 (2;3)	df=2;	2 (1;3)	df=2;	3 (2;3)	p=0,064
	TT	2 (2;2)	p=0,364	2 (1;3)	p=0,981	.	.
	C	2 (1;3)	U=3067,0;	2 (1;3)	U=740,0;	2 (2;3)	U=748,0;
	T	2 (2;3)	p=0,245	2 (1;3)	p=0,937	3 (2;3)	p=0,097
<i>MAOB</i> rs1799836	GG	2 (1;3)	H=1,152;	.	.	2 (2;3)	H=0,462;
	GA	2 (2;3)	df=2;	.	.	2 (2;3)	df=2;
	AA	2 (1;3)	p=0,562	.	.	2 (1;3)	p=0,794
	G	2 (2;3)	U=3009,0;	2 (1;3)	U=215,5;	2 (2;3)	U=1605,5;
	A	2 (1;3)	p=0,435	2 (1;3)	p=0,380	2 (1;3)	p=0,757

Tablica 5.16. Broj bodova na podljestvici OAS za fizičku agresiju prema drugim osobama kod ispitanika s agresijom s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836.

Rezultati su prikazani kao medijan i interkvartilni rang.

Polimorfizam	Fizička agresija prema drugim osobama						
		Svi ispitanici	Statistika	Muški ispitanici	Statistika	Ženske ispitanice	Statistika
<i>COMT</i> rs4680	AA	2 (1;2)	H=1,950;	2 (1;2)	H=2,037;	2 (2;3)	H=3,138;
	AG	2 (1;3)	df=2;	2 (1;3)	df=2;	2 (2;3)	df=2;
	GG	2 (1;2)	p=0,377	2 (2;3)	p=0,361	2 (1;2)	p=0,208
	A	2 (1;3)	U=5215,0;	2 (1;3)	U=869,0;	2 (2;3)	U=1419,0;
	G	2 (1;3)	p=0,848	2 (1;3)	p=0,257	2 (1;2)	p=0,114
<i>DBH</i> rs1611115	CC	2 (1;3)	H=0,112;	2 (1;3)	H=1,110;	2 (1;3)	U=350,0;
	CT	2 (2;3)	df=2;	2 (1;3)	df=2;	2 (2;2)	p=0,593
	TT	2 (2;2)	p=0,946	2 (2;2)	p=0,574	.	
	C	2 (1;3)	U=3348,0;	2 (1;3)	U=657,0;	2 (2;3)	U=900,0;
	T	2 (2;2)	p=0,767	2 (1;3)	p=0,363	2 (2;2)	p=0,633
<i>MAOB</i> rs1799836	GG	2 (2;3)	H=4,407;	.	.	2 (2;2)	H=0,980;
	GA	2 (1;3)	df=2;	.	.	2 (1;3)	df=2;
	AA	2 (1;2)	p=0,110	.	.	2 (1;2)	p=0,613
	G	2 (2;3)	U=2754,5;	2 (2;3)	U=179,5;	2 (2;3)	U=1533,5;
	A	2 (1;3)	p=0,087	1 (1;3)	p=0,079	2 (1;3)	p=0,453

Tablica 5.17. Ukupna težina agresivnih simptoma i pojedinih domena agresivnog ponašanja procijenjena pomoću ljestvice OAS te pripadajućih podljestvica kod agresivnih ispitanika podijeljenih po nositeljima različitih kombinacija alela s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836.

Rezultati su prikazani kao medijan i interkvartilni rang.

Kombinacija alela	OAS	Verbalna agresija	Fizička agresija prema sebi	Fizička agresija prema stvarima	Fizička agresija prema drugim osobama
Svi ispitanici (N=103)					
ACG	21 (18;24)	2 (2;3)	3 (2;3)	2 (2;3)	2 (2;3)
ACA	19 (15;23)	2 (2;3)	3 (2;3)	2 (1;3)	2 (1;3)
ATG	21 (21;21)	3 (3;3)	3 (3;3)	2 (2;2)	2 (2;2)
ATA	21 (21;24)	3 (3;3)	3 (3;3)	2 (2;3)	2 (2;3)
GCG	19 (15;22)	2 (2;3)	3 (2;3)	2 (1;3)	2 (2;2)
GCA	18 (16;21)	2 (2;3)	2 (2;3)	2 (1;2)	2 (1;2)
GTG	20 (19;24)	3 (2;3)	2 (2;3)	3 (2;3)	2 (2;2)
GTA	21 (17;22)	2 (2;3)	2 (2;3)	3 (1;3)	2 (1;2)
Statistika	H=6,471; df=7; p=0,486	H=9,634; df=7; p=0,210	H=5,960; df=7; p=0,544	H=5,436; df=7; p=0,607	H=6,683; df=7; p=0,463
Muški ispitanici (N=45)					
ACG	22 (16;24)	2 (2;3)	2 (2;3)	3 (2;3)	2 (2;3)
ACA	15 (14;21)	2 (2;2)	2 (2;3)	2 (1;2)	1 (1;2)
ATA	20 (20;20)	2 (2;2)	3 (3;3)	2 (2;2)	2 (2;2)
GCG	15 (14;15)	2 (2;2)	3 (2;3)	1 (1;1)	2 (1;2)
GCA	20 (18;24)	3 (2;3)	3 (2;3)	2 (2;3)	2 (2;3)
Statistika	H=8,129; df=4; p=0,087	H=4,764; df=4; p=0,312	H=0,965; df=4; p=0,915	H=5,684; df=4; p=0,224	H=7,218; df=4; p=0,125
Ženske ispitanice (N=58)					
ACG	20 (18;23)	2 (2;3)	3 (2;3)	2 (2;3)	2 (2;3)
ACA	21 (16;23)	2 (2;3)	3 (2;3)	2 (2;3)	2 (1;3)
ATG	21 (21;21)	3 (3;3)	3 (3;3)	2 (2;2)	2 (2;2)
ATA	21 (21;27)	3 (3;3)	3 (3;3)	2 (2;3)	2 (2;3)
GCG	20 (17;22)	3 (2;3)	3 (2;3)	2 (1;3)	2 (2;2)
GCA	18 (16;21)	2 (2;3)	2 (2;3)	2 (1;2)	2 (1;2)
GTG	20 (19;24)	3 (2;3)	2 (2;3)	3 (2;3)	2 (2;2)
GTA	21 (17;22)	2 (2;3)	2 (2;3)	3 (1;3)	2 (1;2)
Statistika	H=6,045; df=7; p=0,534	H=10,157; df=7; p=0,180	H=5,199; df=7; p=0,636	H=5,184; df=7; p=0,637	H=3,502; df=7; p=0,835

COMT rs4680-*DBH* rs1611115-*MAOB* rs1799836

Ukupna težina agresivnih simptoma i pojedinih domena agresivnog ponašanja procijenjena pomoću ljestvice OAS te pripadajućih podljestvica nije se razlikovala kod agresivnih ispitanika podijeljenih po nositeljima različitih kombinacija alela s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 (Tablica 5.17).

5.4. Povezanost kliničkih parametara s anksioznim i depresivnim simptomima

Demografski i klinički podaci (spol, kategorija psihijatrijskog poremećaja, suicidalnost, postojanje rane traume, konzumacija alkohola i pušenje) ispitani su kod ispitanika podijeljenih po stupnju anksioznosti, procijenjene pomoću Beckovog inventara anksioznosti (BAI) (Tablica 5.18), te kod ispitanika s različitom težinom depresije, određene pomoću Beckovog inventara depresije (BDI) (Tablica 5.19).

Nije bilo značajne povezanosti spola, kategorije psihijatrijskog poremećaja od kojeg su ispitanici bolovali, konzumacije alkohola te pušenja sa simptomima anksioznosti. Međutim, ispitanici koji nisu bili anksiozni većinom nisu bili ni suicidalni (76,2% ispitanika bez anksioznosti nije pokazivalo znakove suicidalnog ponašanja; $R=2,3$), dok su ispitanici s umjerenim (78,3%, $R=1,3$) i jakim simptomima anksioznosti (70,8%; $R=0,9$) češće bili suicidalni (Tablica 5.18, Slika 5.9). Slično, ispitanici kod kojih je postojalo rano traumatsko iskustvo su češće imali simptome blage (82,9%; $R=1,3$) i jake (70,8%; $R=0,4$) anksioznosti, dok su ispitanici bez ranog traumatskog iskustva češće bili bez anksioznih simptoma (57,1%; $R=1,7$) (Tablica 5.18).

Muški ispitanici s psihijatrijskim oboljenjima najčešće nisu imali simptome depresije (64,3% ispitanika bez depresije bili su mladići; $R=1,6$), dok su djevojke češće imale blagu (73,9%; $R=1,1$), umjerenu (59,3%) i jaku depresiju (60,0%) ($p=0,047$) (Tablica 5.19). Također su postojale razlike u jačini depresivnih simptoma ovisno o tipu poremećaja od kojeg su ispitanici bolovali ($p=0,001$). Najveći postotak ispitanika bez depresivnih simptoma bili su ispitanici s poremećajem u ponašanju (64,3%; $R=1,6$) te s hiperkinetskim poremećajem gdje nijedan ispitanik nije imao simptome depresije ($R=2,8$). Očekivano, ispitanici s anksioznim i depresivnim poremećajima su češće imali blage (43,5%; $R=0,4$), umjerene (51,9%; $R=1,2$) i jake depresivne simptome (40,0%; $R=0,2$) (Tablica 5.19).

Očekivano najveći postotak ispitanika s jakom depresijom (92,0%; $R=2,3$) činili su suicidalni ispitanici, dok je većina ispitanika bez simptoma depresije (85,7%; $R=3,5$) bila nesuicidalna ($p<0,001$) (Tablica 5.19, Slika 5.9). Nije utvrđena povezanost rane traume, konzumacije alkohola ni pušenja s težinom depresije kod ispitanika s agresijom (Tablica 5.19)

Tablica 5.18. Usporedba demografskih i kliničkih podataka između ispitanika s agresijom podijeljenih prema težini anksioznosti procijenjene pomoću Beckovog inventara anksioznosti (BAI).

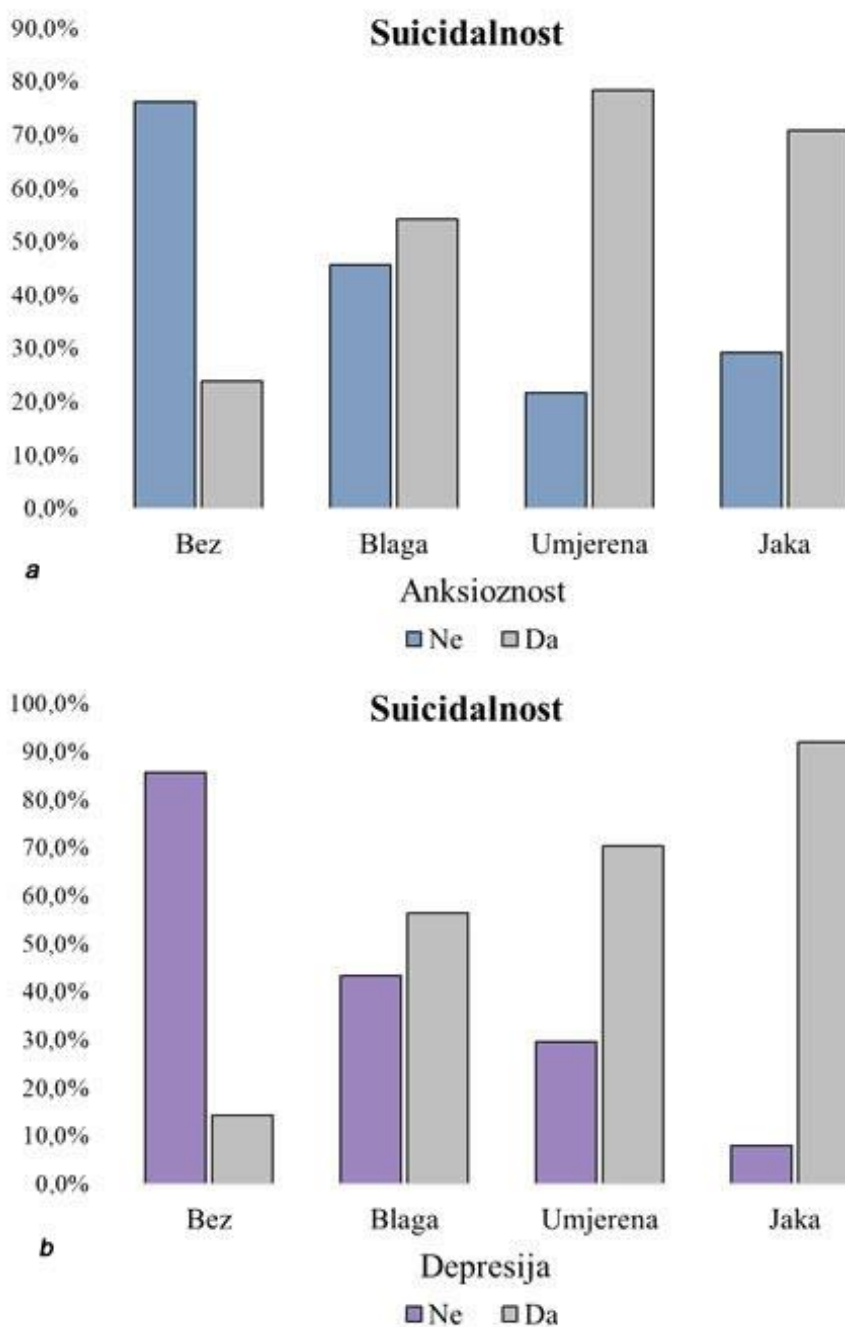
Demografsko ili kliničko obilježje		Anksioznost (BAI)								Statistika
		Bez (N=21)		Blaga (N=35)		Umjerena (N=23)		Jaka (N=24)		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Spol	Muški	10	47,6%	17	48,6%	8	34,8%	10	41,7%	$\chi^2=1,252$; df=3; p=0,740
	Ženski	11	52,4%	18	51,4%	15	65,2%	14	58,3%	
Psihijatrijski poremećaj[#]	A	8	38,1%	16	45,7%	11	47,8%	10	41,7%	$\chi^2=20,102$; df=12; p=0,065
	B	3	14,3%	1	2,9%	0	0,0%	0	0,0%	
	C	0	0,0%	1	2,9%	3	13,0%	4	16,7%	
	D	8	38,1%	17	48,6%	6	26,1%	8	33,3%	
	E	2	9,5%	0	0,0%	3	13,0%	2	8,3%	
Suicidalnost	Ne	16	76,2%	16	45,7%	5	21,7%	7	29,2%	$\chi^2=15,682$; df=3; p=0,001
	Da	5	23,8%	19	54,3%	18	78,3%	17	70,8%	
Rana trauma	Ne	12	57,1%	6	17,1%	11	47,8%	7	29,2%	$\chi^2=11,461$; df=3; p=0,009
	Da	9	42,9%	29	82,9%	12	52,2%	17	70,8%	
Konsumacija alkohola	Ne	16	76,2%	19	54,3%	16	69,6%	17	70,8%	$\chi^2=7,165$; df=6; p=0,306
	Ponekad	3	14,3%	13	37,1%	3	13,0%	5	20,8%	
	Da	2	9,5%	3	8,6%	4	17,4%	2	8,3%	
Pušenje	Ne	19	90,5%	22	62,9%	18	78,3%	17	70,8%	$\chi^2=5,532$; df=3; p=0,137
	Da	2	9,5%	13	37,1%	5	21,7%	7	29,2%	

A-Poremećaj u ponašanju; B-Hiperkinetski poremećaji; C-Psihotični poremećaji; D-Anksiozni i depresivni poremećaji; E-Poremećaj prehrane

Tablica 5.19. Usporedba demografskih i kliničkih podataka između ispitanika s agresijom podijeljenih prema težini depresije procijenjene pomoću Beckovog inventara depresije (BDI).

Demografsko ili kliničko obilježje		Depresija (BDI)								Statistika
		Bez (N=28)		Blaga (N=23)		Umjerena (N=27)		Jaka (N=25)		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Spol	Muški	18	64,3%	6	26,1%	11	40,7%	10	40,0%	$\chi^2=7,959$; df=3; p=0,047
	Ženski	10	35,7%	17	73,9%	16	59,3%	15	60,0%	
Psihijatrijski poremećaj[#]	A	18	64,3%	5	21,7%	9	33,3%	13	52,0%	$\chi^2=33,698$; df=12; p=0,001
	B	4	14,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	C	1	3,6%	4	17,4%	1	3,7%	2	8,0%	
	D	5	17,9%	10	43,5%	14	51,9%	10	40,0%	
	E	0	0,0%	4	17,4%	3	11,1%	0	0,0%	
Suicidalnost	Ne	24	85,7%	10	43,5%	8	29,6%	2	8,0%	$\chi^2=5,428$; df=3; p<0,001
	Da	4	14,3%	13	56,5%	19	70,4%	23	92,0%	
Rana trauma	Ne	12	57,1%	6	17,1%	11	47,8%	7	29,2%	$\chi^2=35,364$; df=3; p=0,143
	Da	9	42,9%	29	82,9%	12	52,2%	17	70,8%	
Konzumacija alkohola	Ne	20	71,4%	13	56,5%	20	74,1%	15	60,0%	$\chi^2=5,875$; df=6; p=0,437
	Ponekad	5	17,9%	6	26,1%	7	25,9%	6	24,0%	
	Da	3	10,7%	4	17,4%	0	0,0%	4	16,0%	
Pušenje	Ne	21	75,0%	19	82,6%	22	81,5%	14	56,0%	$\chi^2=5,862$; df=3; p=0,119
	Da	7	25,0%	4	17,4%	5	18,5%	11	44,0%	

A-Poremećaj u ponašanju; B-Hiperkinetski poremećaji; C-Psihitični poremećaji; D-Anksiozni i depresivni poremećaji; E-Poremećaj prehrane



Slika 5.9. Suicidalnost kod ispitanika s agresijom podijeljenih po težini anksioznih (a) i depresivnih (b) simptoma procijenjenih prema ljestvicama BAI i BDI

5.5. Povezanost polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 s anksioznim i depresivnim simptomima

Povezanost polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 s anksioznim i depresivnim simptomima procijenjenim pomoću ljestvice BAI (Tablica 5.20), odnosno BDI (Tablica 5.21) ispitana je χ^2 testom kod svih ispitanika s agresijom, te posebno kod muških i ženskih ispitanika.

5. Rezultati

Nije primijećena razlika u učestalosti pojavljivanja genotipova niti alela s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680 i *DBH* rs1611115 kod analize muških i ženskih ispitanika zajedno, niti podijeljeno po spolu, između skupina podijeljenih po težini anksioznih simptoma. Međutim, polimorfizam *MAOB* rs1799836 bio je značajno povezan s težinom anksioznih simptoma kod svih ispitanika ($p < 0,001$), što je i potvrđeno kod mladića ($p = 0,019$) i kod djevojaka zasebno ($p = 0,010$ kod genotipske analize, $p < 0,001$ kod analize alela) (Tablica 5.20, Slika 5.10). Najveće su razlike primijećene između ispitanika s blagom anksioznošću gdje je A alel (76,5%; $R = 1,3$ kod mladića; 66,7%; $R = 2,1$ kod djevojaka) bio značajno učestaliji nego G alel (23,5%; $R = -1,4$ kod mladića; 33,3%; $R = -1,8$ kod djevojaka) te kod ispitanika s umjerenim stupnjem anksioznosti, gdje su nosioci G alela bili više zastupljeni (87,5%; $R = 1,7$ kod mladića, 80,0%; $R = 1,8$ kod djevojaka) u odnosu na nosioce A alela (12,5%; $R = -1,6$ kod mladića, 20,0%; $R = -2,0$ kod djevojaka) (Tablica 5.20, Slika 5.10).

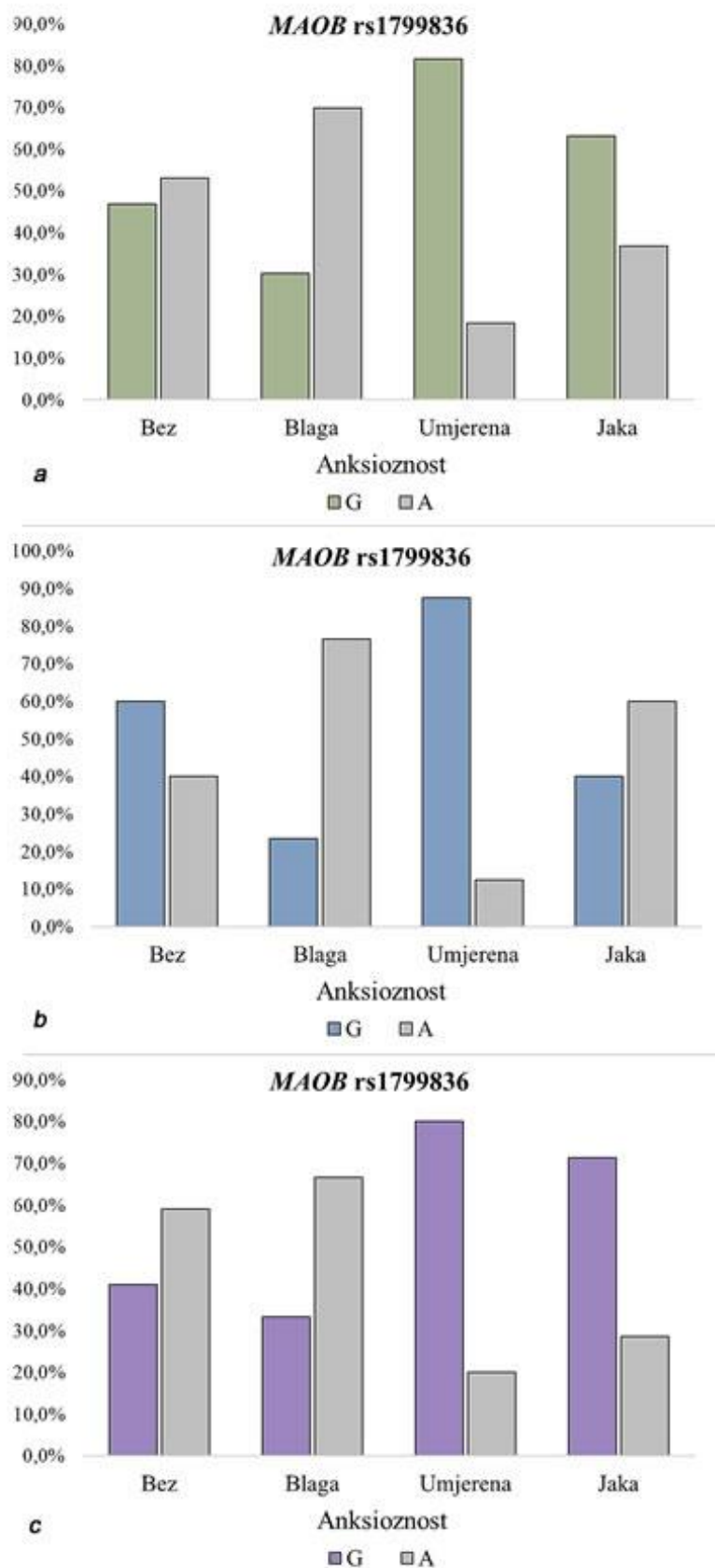
Nije utvrđena povezanost polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 s depresivnim simptomima kod agresivnih ispitanika, odnosno nije bilo značajnih razlika u frekvenciji pojavljivanja pojedinih genotipova i alela s obzirom na navedene polimorfizme (*COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836) između skupina s različitim stupnjem depresije, kod analize muških i ženskih ispitanika zajedno, niti podijeljeno po spolu (Tablica 5.21).

Tablica 5.20. Povezanost polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 s anksioznim simptomima kod agresivnih ispitanika procijenjenim pomoću Beckovog inventara anksioznosti (BAI)

Polimorfizam	Anksioznost (BAI)								Statistika	
	Bez (N=21)		Blaga (N=35)		Umjerena (N=23)		Jaka (N=24)			
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Svi ispitanici (N=103)										
<i>COMT</i> rs4680	AA	8	38,1%	7	20,0%	5	21,7%	9	37,5%	$\chi^2=4,091$; df=6; p=0,664
	AG	8	38,1%	20	57,1%	12	52,2%	10	41,7%	
	GG	5	23,8%	8	22,9%	6	26,1%	5	20,8%	
	A	24	57,1%	34	48,6%	22	47,8%	28	58,3%	
<i>DBH</i> rs1611115	G	18	42,9%	36	51,4%	24	52,2%	20	41,7%	$\chi^2=1,854$; df=3; p=0,603
	CC	9	42,9%	23	65,7%	12	52,2%	18	75,0%	
	CT	12	57,1%	12	34,3%	11	47,8%	5	20,8%	
	TT	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	4,2%	
<i>MAOB</i> rs1799836	C	30	71,4%	58	82,9%	35	76,1%	41	85,4%	$\chi^2=10,118$; df=6; p=0,120
	T	12	28,6%	12	17,1%	11	23,9%	7	14,6%	
	G	15	46,9%	16	30,2%	31	81,6%	24	63,2%	
	A	17	53,1%	37	69,8%	7	18,4%	14	36,8%	
Muški ispitanici (N=45)										
<i>COMT</i> rs4680	G	15	46,9%	16	30,2%	31	81,6%	24	63,2%	$\chi^2=25,603$; df=3; p<0,001
	A	17	53,1%	37	69,8%	7	18,4%	14	36,8%	
	AA	3	30,0%	4	23,5%	0	0,0%	6	60,0%	
	AG	5	50,0%	8	47,1%	7	87,5%	4	40,0%	
<i>DBH</i> rs1611115	GG	2	20,0%	5	29,4%	1	12,5%	0	0,0%	$\chi^2=11,291$; df=6; p=0,080
	A	11	55,0%	16	47,1%	7	43,8%	16	80,0%	
	G	9	45,0%	18	52,9%	9	56,3%	4	20,0%	
	CC	3	30,0%	11	64,7%	3	37,5%	7	70,0%	
<i>MAOB</i> rs1799836	CT	7	70,0%	6	35,3%	5	62,5%	2	20,0%	$\chi^2=6,740$; df=3; p=0,081
	TT	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	10,0%	
	C	13	65,0%	28	82,4%	11	68,8%	16	80,0%	
	T	7	35,0%	6	17,6%	5	31,3%	4	20,0%	
Ženske ispitanice (N=58)										
<i>COMT</i> rs4680	G	6	60,0%	4	23,5%	7	87,5%	4	40,0%	$\chi^2=9,551$; df=6; p=0,145
	A	4	40,0%	13	76,5%	1	12,5%	6	60,0%	
	AA	5	45,5%	3	16,7%	5	33,3%	3	21,4%	
	AG	3	27,3%	12	66,7%	5	33,3%	6	42,9%	
<i>DBH</i> rs1611115	GG	3	27,3%	3	16,7%	5	33,3%	5	35,7%	$\chi^2=2,672$; df=3; p=0,445
	A	13	59,1%	18	50,0%	15	50,0%	12	42,9%	
	G	9	40,9%	18	50,0%	15	50,0%	16	57,1%	
	CC	6	54,5%	12	66,7%	9	60,0%	11	78,6%	
<i>MAOB</i> rs1799836	CT	5	45,5%	6	33,3%	6	40,0%	3	21,4%	$\chi^2=9,909$; df=3; p=0,019
	TT	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	C	17	77,3%	30	83,3%	24	80,0%	25	89,3%	
	T	5	22,7%	6	16,7%	6	20,0%	3	10,7%	
<i>COMT</i> rs4680	GG	2	18,2%	2	11,1%	10	66,7%	7	50,0%	$\chi^2=1,855$; df=6; p=0,603
	GA	5	45,5%	8	44,4%	4	26,7%	6	42,9%	
	AA	4	36,4%	8	44,4%	1	6,7%	1	7,1%	
	G	9	40,9%	12	33,3%	24	80,0%	20	71,4%	
<i>MAOB</i> rs1799836	A	13	59,1%	24	66,7%	6	20,0%	8	28,6%	$\chi^2=16,897$; df=6; p=0,010
	A	13	59,1%	24	66,7%	6	20,0%	8	28,6%	

Tablica 5.21. Povezanost polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 s depresivnim simptomima kod agresivnih ispitanika procijenjenim pomoću Beckovog inventara depresije (BDI)

Polimorfizam	Depresija (BDI)								Statistika		
	Bez (N=28)		Blaga (N=23)		Umjerena (N=27)		Jaka (N=25)				
	N	%	N	%	N	%	N	%			
Svi ispitanici (N=103)											
<i>COMT</i> rs4680	AA	7	25,0%	9	39,1%	8	29,6%	5	20,0%	$\chi^2=5,071$; df=6; p=0,535	
	AG	17	60,7%	9	39,1%	11	40,7%	13	52,0%		
	GG	4	14,3%	5	21,7%	8	29,6%	7	28,0%		
	A	31	55,4%	27	58,7%	27	50,0%	23	46,0%		$\chi^2=1,873$; df=3; p=0,599
	G	25	44,6%	19	41,3%	27	50,0%	27	54,0%		
<i>DBH</i> rs1611115	CC	16	57,1%	14	60,9%	14	51,9%	18	72,0%	$\chi^2=4,843$; df=6; p=0,564	
	CT	12	42,9%	9	39,1%	12	44,4%	7	28,0%		
	TT	0	0,0%	0	0,0%	1	3,7%	0	0,0%		
	C	44	78,6%	37	80,4%	40	74,1%	43	86,0%		$\chi^2=2,334$; df=3; p=0,506
	T	12	21,4%	9	19,6%	14	25,9%	7	14,0%		
<i>MAOB</i> rs1799836	G	18	47,4%	22	55,0%	19	44,2%	27	67,5%	$\chi^2=5,260$; df=3; p=0,154	
	A	20	52,6%	18	45,0%	24	55,8%	13	32,5%		
Muški ispitanici (N=45)											
<i>COMT</i> rs4680	AA	5	27,8%	2	33,3%	3	27,3%	3	30,0%	$\chi^2=1,218$; df=6; p=0,976	
	AG	10	55,6%	3	50,0%	5	45,5%	6	60,0%		
	GG	3	16,7%	1	16,7%	3	27,3%	1	10,0%		
	A	20	55,6%	7	58,3%	11	50,0%	12	60,0%		$\chi^2=0,473$; df=3; p=0,925
	G	16	44,4%	5	41,7%	11	50,0%	8	40,0%		
<i>DBH</i> rs1611115	CC	8	44,4%	2	33,3%	6	54,5%	8	80,0%	$\chi^2=7,817$; df=6; p=0,252	
	CT	10	55,6%	4	66,7%	4	36,4%	2	20,0%		
	TT	0	0,0%	0	0,0%	1	9,1%	0	0,0%		
	C	26	72,2%	8	66,7%	16	72,7%	18	90,0%		$\chi^2=3,085$; df=3; p=0,379
	T	10	27,8%	4	33,3%	6	27,3%	2	10,0%		
<i>MAOB</i> rs1799836	G	9	50,0%	4	66,7%	2	18,2%	6	60,0%	$\chi^2=5,345$; df=3; p=0,148	
	A	9	50,0%	2	33,3%	9	81,8%	4	40,0%		
Ženske ispitanice (N=58)											
<i>COMT</i> rs4680	AA	2	20,0%	7	41,2%	5	31,3%	2	13,3%	$\chi^2=6,629$; df=6; p=0,357	
	AG	7	70,0%	6	35,3%	6	37,5%	7	46,7%		
	GG	1	10,0%	4	23,5%	5	31,3%	6	40,0%		
	A	11	55,0%	20	58,8%	16	50,0%	11	36,7%		$\chi^2=3,392$; df=3; p=0,335
	G	9	45,0%	14	41,2%	16	50,0%	19	63,3%		
<i>DBH</i> rs1611115	CC	8	80,0%	12	70,6%	8	50,0%	10	66,7%	$\chi^2=2,836$; df=6; p=0,418	
	CT	2	20,0%	5	29,4%	8	50,0%	5	33,3%		
	TT	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		
	C	18	90,0%	29	85,3%	24	75,0%	25	83,3%		$\chi^2=2,245$; df=3; p=0,523
	T	2	10,0%	5	14,7%	8	25,0%	5	16,7%		
<i>MAOB</i> rs1799836	GG	2	20,0%	5	29,4%	5	31,3%	9	60,0%	$\chi^2=5,686$; df=6; p=0,459	
	GA	5	50,0%	8	47,1%	7	43,8%	3	20,0%		
	AA	3	30,0%	4	23,5%	4	25,0%	3	20,0%		
	G	9	45,0%	18	52,9%	17	53,1%	21	70,0%		$\chi^2=3,606$; df=3; p=0,307
	A	11	55,0%	16	47,1%	15	46,9%	9	30,0%		



Slika 5.10. Učestalost polimorfizma *MAOB* rs1799836 kod svih (a), muških (b) i ženskih (c) ispitanika s agresijom podijeljenih po težini anksioznih simptoma procijenjenih pomoću ljestvice BAI.

6. RASPRAVA

6. RASPRAVA

Glavni rezultati ove studije pokazuju:

- značajnu povezanost između agresije i polimorfizma *COMT* rs4680 u dječaka i adolescenata i češću prisutnost AA genotipa obzirom na polimorfizam *COMT* rs4680 kod agresivnih prema neagresivnim muškim ispitanicima;
- nedostatak povezanosti između polimorfizama *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 i agresije kod muških ispitanika;
- u ženskih ispitanica nedostatak povezanosti između polimorfizama *COMT* rs4680 i *MAOB* rs1799836 i agresije;
- značajnu povezanost između broja bodova na skali OAS za verbalnu agresiju i polimorfizma *DBH* rs1611115 u ženskih ispitanica i značajno veći broj bodova za agresiju u nositeljica CT heterozigotnog genotipa prema nositeljicama CC genotipa obzirom na polimorfizam *DBH* rs1611115;
- nedostatak povezanosti polimorfizama *COMT* rs4680 i *DBH* rs1611115 s poremećajima u ponašanju, hiperkinetskim poremećajem (ADHD-om), psihotičnim poremećajem, anksioznim i depresivnim poremećajem, poremećajem u prehrani kod muških i ženskih ispitanika;
- u ženskih ispitanica značajnu povezanost između polimorfizma *MAOB* rs1799836 i ADHD-a, jer su adolescentice bile češće nositeljice A alela obzirom na *MAOB* rs1799836 u odnosu na G alel;
- u ženskih ispitanica značajnu povezanost između polimorfizma *MAOB* rs1799836 i psihotičnog i anksioznog i depresivnog poremećaja, jer su nositeljice G alela imale češće psihotični, anksiozni i depresivni poremećaj od nositeljica A alela;
- značajnu povezanost polimorfizma *MAOB* rs1799836 s težinom anksioznih simptoma kod svih ispitanika, i kod muških i kod ženskih ispitanika, jer je A alel bio češće prisutan u blago anksioznih ispitanika nego G alel, dok su kod umjereno anksioznih ispitanika nosioci G alela bili više zastupljeni i kod mladića i kod djevojaka u odnosu na nosioce A alela.

6.1. Agresija i psihijatrijski poremećaji

U našoj studiji bilo je uključeno 574 ispitanika: 350 zdravih kontrolnih ispitanika i 224 agresivnih ispitanika s psihijatrijskim poremećajima. Od psihijatrijskih poremećaja najviše ispitanika (56%) je imalo hiperkinetski poremećaj (ADHD), 20% je razvilo poremećaj u ponašanju, 17% je razvilo anksiozne i depresivne poremećaje, oko 4% psihotični poremećaj i 3% poremećaje prehrane. Djeca i adolescenti čine otprilike jednu trećinu svjetske populacije, te su posebno ranjiva skupina za pojavu mentalnih poremećaja (Kessler i sur., 2007). Otprilike polovica svih mentalnih poremećaja javlja se prije 14. godine života, a 75% poremećaja javlja se do 25. godine života (Kessler i sur., 2007). Podaci u literaturi upućuju da prevalencija poremećaja u ponašanju u adolescentnoj dobi iznosi oko 10%, ADHD-a iznosi oko 6%, dok se prevalencija afektivnih poremećaja kreće oko 4% (Lewis i Rudolf, 2014), kao i psihotičnih poremećaja (Scultze-Lutter i sur., 2014). U ovoj izabranoj populaciji djece i adolescenata bilo je najviše ispitanika s ADHD-om, zatim s poremećajima u ponašanju, anksioznim i depresivnim poremećajima, psihotičnim poremećajima te poremećajima prehrane.

U izabranim skupinama su utvrđene spolne razlike u prevalenciji pojedinih poremećaja. Češće su pronađene manifestacije ADHD-a i poremećaja ponašanja kod dječaka i adolescenata, ali s druge strane učestaliju pojavnost anksioznih i depresivnih poremećaja, poremećaja prehrane i psihotičnih poremećaja u adolescentica. Naime, skoro 90% dječaka i mladića su razvili ADHD, dok je poremećaj u ponašanju razvilo oko 60% dječaka i adolescenata. S druge strane, djevojčice i adolescentice su češće razvile anksiozne i depresivne poremećaje (skoro 70%), psihotične poremećaje (60%), dok su poremećaje u prehrani razvile isključivo djevojčice ali ne i dječaci. Ovakvi rezultati su u skladu s nalazima ranijih studija koje kontinuirano naglašavaju razlike u zastupljenosti pojedinih poremećaja u adolescentnoj dobi prema spolu (Birmaher i sur., 1996; Thapar i sur., 2012; Aizpitarte i sur., 2017) pri čemu naglašavaju biološku, konstitucionalnu i socijalnu vulnerabilnost muškog spola za razvoj različitih ponašajnih problema i ženskog spola za razvoj različitih emocionalnih problema.

U našoj su studiji mladići bili skoro dvostruko češće agresivni od djevojaka. Osim toga, ta se agresija manifestirala značajno više u muških ispitanika s psihijatrijskim oboljenjima prema zdravim muškim ispitanicima. Budući da su dječaci i mladići imali češće poremećaj u ponašanju i ADHD od djevojaka, može se pretpostaviti da su ti poremećaji karakterizirani s agresivnim oblicima ponašanja. Ti su rezultati sukladni istraživanjima koja

naglašavaju spolne razlike u agresivnosti u smislu da su mladići jače agresivni od djevojaka (Björkqvist i sur. 1992; Buss i Perry, 1992; Salmivalli i sur., 2000; Keresteš, 2002; Strayer i Roberts, 2004; Burton i sur., 2007; Bailey i Ostrov, 2008). S druge strane, u djevojaka je agresija pronađena značajno češće kod zdravih adolescentica u odnosu na djevojke s psihijatrijskim poremećajima. Taj je nalaz neuobičajen jer su u našem prikupljenom uzorku djevojke imale češće psihotični poremećaj, za kojeg bi se očekivalo da pokazuje i manifestacije agresivnog ponašanja, nego zdrave adolescentice. Agresivna ponašanja češća su među mladima s problemima socijalne prilagodbe, te psihološkim i psihijatrijskim poremećajima (Kaltiala-Heino i sur., 2000). Međutim, rezultati istraživanja prilično su neujednačeni, pri čemu pojedina istraživanja nisu pronašla razlike u ukupnoj razini agresivnosti između mladića i djevojaka, već samo u oblicima manifestacije agresije (Linder i sur., 2002; Loudin i sur., 2003; Forrest i sur., 2005; Lansford i sur., 2012).

Agresivni ispitanici uključeni u studiju nisu se razlikovali po spolu prema postojanju ranog traumatskog iskustva, konzumaciji alkohola i pušenju. No suicidalnost je češće pronađena u agresivnih djevojaka (72%) u odnosu na agresivne dječake. Taj je rezultat u skladu s literaturnim nalazima i meta-analizom u kojoj je pokazano da ženske adolescentice i mlade žene imaju povećan rizik za suicidalno ponašanje (tj. suicidalni pokušaj), dok muški adolescenti i mladići imaju veći rizik za smrt od suicida (Miranda-Mendizabal i sur., 2019). U našoj studiji ranom traumatskom iskustvu je bilo izloženo 70% mladića i 60% djevojaka, no ta razlika nije bila značajna. Dakle izloženost ranoj traumi je bila slična kod mladića i djevojaka. Postoje rizični čimbenici za suicidalno ponašanje u oba spola koji uključuju izlaganje interpersonalnom nasilju i maltretiranju, mentalne poremećaje, ovisnosti i zlorabu aktivnih supstanci, maltretiranje u djetinjstvu, nasilje u zajednici, prijašnje suicidalne misli i ponašanja i obiteljska povijest mentalnih poremećaja i ovisnosti (Miranda-Mendizabal i sur., 2019). Kod djevojaka je pronađeno da su rizični čimbenici za suicidalnost postojanje interpersonalnih problema, viktimizacije kod izlazaka, poremećaji hranjenja, PTSP, bipolarni poremećaj, depresivni simptomi i pobačaj, dok su u dječaka i adolescenata rizični čimbenici disruptivni poremećaj, poremećaj ponašanja, beznadnost, razdvajanje i razvod u roditelja, te suicidalno ponašanje prijatelja (Miranda-Mendizabal i sur., 2019).

U ovoj studiji se adolescenti s različitim razinama anksioznosti nisu razlikovali po spolu, psihijatrijskim komorbiditetima i rizičnim ponašanjima konzumacije alkoholnih i duhanskih proizvoda. S druge strane, rezultati su pokazali da postoji razlika u razinama anksioznosti kod adolescenata s obzirom na suicidalnost, pri čemu su adolescenti s

umjerenom i jakom razinom anksioznosti bili i najsuicidalniji. Ovakvi rezultati ne iznenađuju s obzirom da je od ranije poznato da klinički visoke razine anksioznosti, a koje zadovoljavaju dijagnostičke kriterije za anksiozne poremećaje, predstavljaju jedinstveni rizični čimbenik za suicidalne ideje (Nepon i sur., 2010). Također, anksioznost je uključena u mnoge istaknute teorije suicida. Primjerice, prema Beckovom kognitivnom modelu suicida, nakon što se aktivira shema samoubojstva, anksioznost (i uznemirenost) može poslužiti kao izraz fiksacije na suicid, što u interakciji s beznađem povećava rizik od počinjenja suicida (Wenzel i Beck, 2008). Isto tako, rezultati su pokazali da postoji razlika u iskustvu rane traume kod adolescenata s različitim razinama anksioznosti, pri čemu su adolescenti s takvim iskustvima najčešće manifestirali blagu te jaku razinu anksioznosti. Dobiveni nalazi u suglasju su s ranijim studijama koja dosljedno naglašavaju iskustvo rane traumatizacije značajnim rizičnim čimbenikom za razvoj mnogih formi psihopatologije i psihijatrijskih poremećaja, uključujući anksiozne poremećaje, depresivne poremećaje te PTSP (McLaughlin i sur., 2013).

U skladu s našim nalazima, rezultati ranijih istraživanja upućuju da se stope suicida neprestano povećavaju od djetinjstva do adolescencije (Jeffery i sur., 2005; Kocijan Hercigonja i sur., 2006; Begić, 2011; Kušević i Melša, 2017), možda zbog veće prevalencije psihopatologije u adolescenata, posebnih komorbiditeta poremećaja raspoloženja sa zlouporabom sredstava ovisnosti i većeg suicidalnog rizika koju psihopatologija generira u adolescenata. Također, adolescenti su kognitivno sposobniji planirati i izvršiti suicid te pokazuju veću namjeru u suicidalnom ponašanju u odnosu na djecu. Što se tiče spolnih razlika, provedene studije potvrđuju naše rezultate i upućuju da su stope suicidalnih ideja i pokušaja veće među djevojkama, dok su stope počinjenih suicida više među mladićima (Grunbaum i sur., 2003; Vulić-Prtorić, 2004).

Nadalje, nije bilo značajne razlike u konzumaciji alkohola ili cigareta između muških i ženskih ispitanika s agresijom. Istražujući sklonosti i preferencije agresivnih adolescenata prema rizičnim ponašanjima konzumiranja alkoholnih i duhanskih proizvoda, naši rezultati upućuju da gotovo tri četvrtine adolescenata ne konzumira navedene proizvode, te to podjednako ne/čine i mladići i djevojke. Dobiveni rezultati u suglasju su s novijim trendovima o sve manjoj popularnosti konzumacije tih tvari među mladima. U skladu s time, Levy i sur. (2018) su u studiji na američkim srednjoškolicima utvrdili da se udio srednjoškolaca koji nikada nisu probali alkohol ili drogu povećao pet puta od 1975. do 2014. i gotovo jednako toliko porastao za mlađe učenike između 1991. i 2014. godine, pri

čemu su trendovi bili izrazito visoki za konzumaciju alkohola, marihuane i ilegalnih supstanci.

Ovakvi rezultati su prilično neočekivani i u nesuglasju s nalazima ranijih studija koji upućuju na višu razinu agresivnosti kod poremećaja u ponašanju i ADHD-u, u odnosu na anksiozne poremećaje i poremećaje raspoloženja te psihotične poremećaje i poremećaje prehrane. Ipak, objašnjenje ovakvih rezultata mogli bismo tražiti u operacionalizaciji varijable agresivnosti prema kojoj se ukupna razina agresivnosti sastoji od ekstrernaliziranih manifestacija poput verbalne agresije, fizičke agresije prema stvarima i osobama, te isto tako od internalizirane manifestacije odnosno autoagresivnosti. Dosadašnja literatura naglašava da jedan od maladaptivnih psiholoških mehanizama koji se nalazi u podlozi poremećaja prehrane jest upravo autodestruktivnost. Nadalje, kod anksioznih i depresivnih poremećaja, kao i psihotičnih poremećaja, pojava autoagresivnih manifestacija se povezuje s klinički značajnim simptomima, ekstremnom razinom intrapsihičke patnje oboljelih te suicidalnim rizikom. (Gilbert, 1992).

Što se tiče različitih oblika manifestacije agresivnosti, rezultati upućuju da adolescenti s ADHD-om pokazuju najviše agresije prema stvarima, dok adolescenti s psihotičnim poremećajima manifestiraju najmanju agresiju prema stvarima, te nadalje da adolescenti s poremećajima u ponašanju manifestiraju više razine agresije prema stvarima u odnosu na adolescente s anksioznim i depresivnim poremećajima. Sličan trend rezultata primjećuje se kod oba spola. Ovakvi rezultati u suglasju su s nalazima ranijih istraživanja prema kojima je jedno od glavnih obilježja poremećaja u ponašanju i ADHD-a naglašena heteroagresivnost odnosno ekstremne, ponavljane, iznenadne epizode impulzivnog, agresivnog, nasilnog ponašanja koje uključuju bacanje, lomljenje ili uništavanje stvari, predmeta ili imovine (Petit i sur., 2001; Smetana i Doddis, 2002; Wenar, 2003; Macuka, 2012; Paradžik i sur, 2017), pri čemu adolescenti pokazuju ekstremnije oblike u odnosu na adolescentice (Leadbeater i sur, 1999; Lebedina-Manzoni 2005; Mihić i Bašić, 2008; Novak i Bašić, 2008; Ricijaš i sur., 2010).

Naši rezultati su pokazali da konzumacija alkohola među adolescentima utječe na agresivnost. Drugim riječima što adolescenti više konzumiraju alkoholne proizvode, oni su agresivniji. Ovakvi rezultati u skladu su s podacima Svjetske zdravstvene organizacije koji naglašavaju da je konzumacija alkohola u adolescencata povezana s agresivnim ponašanjima više od bilo koje druge psihotropne tvari (WHO, 2007). Povezanost konzumacije alkohola i agresivnih ponašanja dobro je dokumentirana u epidemiološkim studijama. Naglašeno je (Mercado-Crespo i Mbah, 2013) da je povezanost između adolescentnog pijenja alkohola i

agresivnosti moderirana različitim socio-kulturnim čimbenicima poput rase, obiteljske dinamike, akademske uspješnosti i spola te genetskim čimbenicima i okolišnim čimbenicima kojima su izloženi tijekom odrastanja. Nadalje, na uzorku od 4074 adolescenata u dobi 13 do 18 godina utvrđena je povezanost ponašanja konzumacije alkohola i agresivnih ponašanja (Kivimaki i sur., 2014).

Kako je konzumacija alkohola utjecala na agresivno ponašanje, provjeren je utjecaj učestalosti konzumacije alkohola među adolescentima na pojedine oblike agresivnosti. Rezultati su pokazali da su adolescenti koji su redovito konzumirali alkohol manifestirali značajno višu razinu fizičke agresivnosti prema stvarima i osobama u odnosu na adolescente koji su konzumirali alkohol povremeno ili ga nisu uopće konzumirali. Ovakvi rezultati suglasni su s podacima američkog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (2011) prema kojima se agresivna ponašanja i pijenje alkohola učestalo skupa pojavljuju kod mladih tijekom adolescencije, te je otprilike jedna trećina srednjoškolaca sklona tjelesnoj agresiji ili drugim oblicima nasilja, a više od 40% mladih iz te skupine prijavljuje pijenje alkohola u prethodnih 30 dana. Dodatno, nalazi ranijih studija naglašavaju da učestalo pijenje alkohola dovodi do impulzivnijih i opasnijih agresivnih manifestacija te uzrokuje mnogostruka funkcionalna oštećenja u mladih (Huang i sur., 2001). Učestala konzumacija alkohola povezana je sa seksualno rizičnim ponašanjima, pokušajima suicida te zlouporabom drugih sredstava ovisnosti (Miller i sur., 2007), a intenzivna pijanstva u pubertetu su značajni prediktori razvoja poremećaja ovisnosti o alkoholu u odrasloj dobi (Lee i sur. 2012).

Dodatnim analizama provjerene su razlike u ukupnoj razini agresivnosti i pojedinim manifestnim oblicima između mladića i djevojaka s pridruženim psihijatrijskim komorbiditetima. Rezultati su pokazali da nema razlike između mladića i djevojaka u ukupnoj razini agresivnosti niti u pojedinim manifestacijama. Unatoč sve većem istraživačkom interesu za spolne razlike u agresivnosti u razdoblju adolescencije tijekom posljednjih dvadesetak godina rezultati su kontradiktorni, a podataka na kliničkoj populaciji je malo. Istraživanja u okviru dječje i adolescentne psihijatrije upućuju da su stope spolnih razlika u agresivnosti najveće tijekom razdoblja djetinjstva i rane adolescencije, nakon čega se smanjuju te u razdoblju srednje adolescencije potpuno nestaju (Archer, 2004). Dodatno, utvrđeno je (DeCastro i sur., 2005) da mladići i djevojke pokazuju jednaku razinu ukupne agresivnosti, ali se razlikuju u njihovoj manifestaciji pri čemu mladići značajno češće pokazuju fizičku agresiju, a djevojke agresiju usmjerenu prema osobama.

Analizirajući podatke o ukupnoj razini agresivnosti i pojedinim oblicima agresije, prema intenzitetu anksioznosti rezultati su pokazali da nema razlike u razini ukupne agresivnosti i pojedinih oblika agresivnosti kod adolescenata s obzirom na razinu anksioznosti koju manifestiraju. Naime, adolescenti s različitim razinama anksioznosti manifestirali su sličnu razinu agresivnosti. Prema tim podacima čini se da razina agresivnosti u adolescenata nije definirana njihovim razinama anksioznosti. Ovakvi rezultati prilično su iznenađujući i u nesuglasju s dostupnom literaturom prema kojoj su agresivnost i anksioznost važni i međusobno povezani aspekti mentalnog zdravlja u adolescenata. Naime, pronađeno je (Chung i sur., 2019) da je veći rizik od razvoja klinički značajne anksioznosti povezan s višom razinom ukupne agresivnosti, kao i da je neizravna agresija više povezana s anksioznošću od tjelesne agresije u adolescenata.

S druge strane, promatrajući ukupnu razinu agresivnosti i pojedine oblike agresije prema intenzitetu depresivnosti, rezultati upućuju na drugačiji trend. U našoj su studiji ispitanici s umjerenom depresijom pokazali najjače izraženu verbalnu agresiju te najmanje izraženu fizičku agresiju prema stvarima. Adolescenti s umjerenim razinama depresivnosti najviše su se razlikovali od adolescenata s jako izraženom razinom depresije. U skladu s našim rezultatima, povezanost između simptoma depresije i agresivnosti ranije je zabilježena u kliničkim (Knox, 2000; Rice i sur., 2002) i epidemiološkim (Maughan i sur., 2004; Wolff i Ollendick, 2006) studijama. S time u skladu istraživanje je utvrdilo naj snažniju povezanost između fizičke agresije i simptoma depresije (Piko i Pinczes, 2014.)

Adolescenti s različitim razinama depresivnosti razlikovali su se po spolu, pri čemu je najviše mladića bilo bez simptoma depresivnosti, dok je najviše djevojaka manifestiralo blagu i jaku razinu depresivnosti. Ovakvi rezultati slažu se s nalazima iz literature gdje tijekom razdoblja djetinjstva nema značajnih razlika u emocionalnim problemima između dječaka i djevojčica, dok se u razdoblju adolescencije spolne razlike intenziviraju te kod adolescentica dolazi do jačanja anksioznih i depresivnih smetnji a kod adolescenata do jačanja ponašajnih smetnji (Nolen-Hoeksema i Girgus, 1994; Twenge i Nolen-Hoeksema, 2002; Breslau i sur., 1995). Nadalje, adolescenti s različitim razinama depresivnosti razlikovali su se prema pridruženim psihijatrijskim poremećajima, pri čemu su adolescenti s poremećajima u ponašanju i ADHD-om bili bez depresivnih simptoma, dok su adolescenti s anksioznim i depresivnim poremećajima češće patili od depresivnih simptoma. Anksioznost je značajno povezana sa suicidalnim promišljanjima u adolescenata (Rodriguez i Kendall, 2014). Ovakvi rezultati potpuno su očekivani, jer slično kao kod adolescenata s umjerenom i jakim anksioznošću, adolescenti s umjerenom i jakim depresivnošću bili su najsuicidalniji,

a depresivnost je rizičan čimbenik u različitim teorijama koje objašnjavaju suicidalno ponašanje (Maslow i sur., 2015).

6.2. Povezanost polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 s agresijom u mladića i djevojaka

U svih ispitanika uključenih u ovu studiju istražena je raspodjela genotipova i alela obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836. To su bili izabrani polimorfizmi u genima koji kodiraju enzime važne u metabolizmu dopamina (Andreou i sur., 2014). Odabrani polimorfizmi su bili *COMT* rs4680 (ili Val158Met ili Val^{108/158}Met), *DBH* rs1611115 (ili -1021C/T ili -970C/T) i *MAOB* rs1799836 (ili intron 13 polimorfizam ili A644G).

U našoj studiji najveći postotak (56%) ispitanika je razvio hiperkinetski poremećaj ili ADHD. Podatci iz literature o povezanosti ili o nedostatku povezanosti ADHD-a i *COMT* rs4680 nisu ujednačeni. Pokazano je da je *COMT* rs4680 povezan s ADHD-om, no to je utvrđeno na manjem broju ispitanika (Eisenberg i sur., 1999; Nikolac Perkovic i sur., 2014). No u studiji koja je proučavala simptome ADHD-a na velikom broju adolescenata bijele rase, i koja je uključila 231 zdravog kontrolnog ispitanika i 195 ispitanika s umjerenim hiperaktivnim simptomima, 254 ispitanika s umjerenim simptomima nepažnje, 111 ispitanika s teškim hiperaktivnim simptomima i 90 ispitanika s teškim simptomima nepažnje, koji su evaluirani pomoću upitnika Swanson, Nolan, i Pelham IV (SNAP), pronađena je značajna razlika u raspodjeli *COMT* rs4680 genotipova između ispitanika sa ili bez hiperaktivnih simptoma i simptoma nepažnje (Nicolac Perkovic i sur., 2013). Naime, nosioci AA genotipa i A alela obzirom na *COMT* rs4680 su češće imali jače izražene hiperaktivne simptome i simptome nepažnje prema nositeljima GA i GG genotipova i G alela (Nicolac Perkovic i sur., 2013). Ti su podatci uputili da je prisustvo A alela povezano s jače izraženim simptomima hiperaktivnosti i nepažnje (Nicolac Perkovic i sur., 2013). Druga je studija na hrvatskim ispitanicima uključila 102 djece bez terapije s ADHD-om, 80 adolescenata s autizmom te 128 zdravih ispitanika, i pokazala da su ispitanici s ADHD-om i autizmom bili češći nosioci AA genotipa prema G nosiocima obzirom na *COMT* rs4680 (Nicolac Perkovic i sur., 2014). Kasnije studije nisu potvrdile tu povezanost. Naime, meta-analiza nije utvrdila značajnu povezanost *COMT* rs4680 i ADHD-a, niti kada su grupe kontrolirane prema spolu ili prema podtipu ADHD-a (Cheuk i Wong, 2006). I druge meta-analize nisu potvrdile povezanost *COMT* rs4680 i ADHD-a (Bonvicini i sur., 2016; Lee i sur., 2018; Taylor i sur., 2018). U novijoj meta analizi (Kang i sur., 2020) također nije

potvrđena značajna povezanost između ADHD-a i *COMT* rs4680 i to je evaluirano putem dominantnog (AA+GA vs. GG), recesivnog (AA vs. GA+GG) i kodominantnog (A vs. G) modela. Ta je studija (Kang i sur., 2020) uključila 3274 bolesnika s ADHD-om i 2514 kontrolnih ispitanika, i pokazala da spol, dob ili etnicitet nisu značajno utjecali na raspodjelu genotipova i alela obzirom na *COMT* rs4680 u ispitanika s ADHD-om.

Podatci iz literature o povezanosti ili o nedostatku povezanosti ADHD-a i *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 također nisu usaglašeni. Pokazano je da je *DBH* rs1611115 polimorfizam povezan s ADHD-om u kineskih ispitanika (Zhang i sur., 2005), kod odraslih osoba bijele rase (Hess i sur., 2009), kineskih obitelji (Zhang i sur., 2005) te korejske djece s ADHD-om (Kwon i Lim, 2013), te da su *DBH* rs1611115, rs1108580 i rs2519152 polimorfizmi povezani s ADHD-om u indijskoj populaciji (Bhaduri i sur., 2010). S druge strane, druge studije nisu utvrdile povezanost *DBH* rs1611115 polimorfizma i ADHD-a (Bhaduri i Mukhopadhyay, 2006; Nikolac Perkovic i sur., 2014; Sánchez-Morán i sur., 2018; Tong i sur., 2015).

Glede povezanosti *MAOB* rs1799836 polimorfizma i ADHD-a, na kineskim ispitanicima je utvrđena značajna povezanost tog i nekoliko drugih polimorfizama *MAOB* gena s ADHD-om (Li i sur., 2008). Kod djece ta povezanost nije utvrđena (Stafi i sur., 2006). U hrvatskih dječaka također nije bilo povezanosti *MAOB* rs1799836 polimorfizma i ADHD-a (Nikolac Perkovic i sur., 2014).

Gen *COMT* nalazi se na 22. kromosomu (regija q11.2): njegova ekspresija je regulirana s dva različita promotora te radi toga gen kodira za dva proteina (*COMT* vezan za membranu ili M-*COMT* i slobodan *COMT* ili S-*COMT*). Frekvencija pojavnosti *COMT* rs4680 za europsku populaciju je za A alel=0.49. Duži transkript ili M-*COMT*, vezan za membranu, je smješten u mozgu. *COMT* rs4680 je polimorfizam koji radi zamjene G/A na pozicijama 158 ili 108 gena *COMT* dovodi do zamjene aminokiseline valin s aminokiselinom metionin. *COMT* rs4680 je funkcionalni (Tunbridge i sur., 2019) polimorfizam jer je A alel, koji je termolabilan, povezan s 4 puta nižom aktivnosti *COMT* enzima nego G varijanta (Lachman i sur., 1996).

Gen *DBH* smješten je u ljudskom genomu na poziciji chr9:133635393 (GRCh38.p12) uz frekvenciju pojavnosti za europsku populaciju za referentni *DBH* rs1611115 T alel=0.22. *DBH* rs1611115 polimorfizam je funkcionalan (Tunbridge i sur., 2019) i utječe na aktivnost enzima dopamin-beta-hidroksilaze u plazmi, s time da nosioci CC genotipa imaju najvišu, CT genotipa intermedijarnu, a TT genotipa najnižu aktivnost enzima dopamin- beta-hidroksilaze u plazmi (Zabetian i sur., 2001; Mustapic i sur., 2007).

MAOA i *MAOB* geni su smješteni na X-kromosomu (Xp11.23) i sastoje se od 15 eksona s identičnom intron-ekson organizacijom (Shih i sur., 1999). Gen za *MAOB* smješten je u ljudskom genomu na poziciji chrX:43768752 (GRCh38.p12) uz frekvenciju pojavnosti za alel A=0.46 obzirom na *MAOB* rs1799836 u globalnoj populaciji (National Library of Medicine). To je SNP sa zamjenom A/G (Ho i sur., 1995). Smatra se da *MAOB* rs1799836 utječe na stabilnost i translaciju mRNA za MAO-B (Balciuniene i sur., 2002). Neki su podatci iz literature pretpostavili da je A alel povezan s povišenom vrijednosti MAO-B u trombocitima (Kakinuma i sur., 2020) ili da je G alel odgovoran za povišene vrijednosti MAO-B u trombocitima (Garpenstrand i sur., 2000), no sva su ta istraživanja uključila vrlo malen broj ispitanika. U radovima koji su uključili velike brojeve dobro definiranih skupina ispitanika hrvatskog porijekla ili s kroničnim alkoholizmom (Nedic Erjavec i sur., 2014) ili s PTSP-om (Pivac i sur., 2007; Nikolac Perkovic i sur., 2016; Svob Strac i sur., 2016) ili zdravih kontrolnih ispitanika (Pivac i sur., 2006) ili adolescenata s poremećajem ophođenja (Podobnik i sur., 2020) utvrđeno je da nosioci A ili G alela *MAOB* rs1799836 imaju sličnu aktivnost trombocitne MAO-B. U skladu s tim nalazima, nedavna je meta-analiza (Tunbridge i sur., 2019) pokazala da *MAOB* rs1799836 polimorfizam ne utječe na aktivnost MAO-B u plazmi i trombocitima.

Raspodjela *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 genotipova i alela je istražena u 309 mladića i 265 djevojaka. Nisu utvrđene razlike u raspodjeli genotipova i alela obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 između svih uključenih mladića i djevojaka. Ti su nalazi uputili da su muški i ženski ispitanici imali sličnu frekvenciju genotipova GG, GA i AA ili G i A alela s obzirom na polimorfizam *COMT* rs4680, zatim sličnu frekvenciju genotipova CC, CT i TT ili C i T alela obzirom na polimorfizam *DBH* rs1611115, te sličnu distribuciju GG, GA i AA genotipova ili G i A alela s obzirom na polimorfizam *MAOB* rs1799836. Taj je nalaz sukladan nekim podacima iz literature o nedostatku spolnih razlika u distribuciji *COMT* rs4680 i *DBH* rs1611115 genotipova ili alela u različitim populacijama i različitim poremećajima (Nedic i sur., 2011; Bozek i sur., 2017; Camerana i sur., 2012; Chakraborti i sur., 2016). Naime kod zdravih odraslih ispitanika hrvatskog porijekla i bolesnika s dijabetesom tipa 2 nisu utvrđene razlike uvjetovane spolom u raspodjeli *DBH* rs1611115 i *COMT* rs4680 genotipova (Bozek i sur., 2017).

Iako raspodjela genotipova obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 nije bila različita u svih ispitanika, s obzirom da su se muški i ženski ispitanici razlikovali prema prevalenciji psihijatrijskih poremećaja (naši rezultati),

te da se agresija značajno razlikuje prema spolu (Lansky i sur., 1960; Tieger, 1980; Dabbs i Dabbs, 2000; Aronson i sur., 2002), u daljnjim su istraživanjima moguće povezanosti navedenih polimorfizama i agresije svi ispitanici bilo podijeljeni prema spolu. Na patofiziologiju agresije značajno utječu varijante gena koji djeluju na dopaminergičku i serotoninergičku neurotransmisiju (The Cambridge Handbook of Violent Behavior and Aggression, 2007). Polazeći od činjenice da se ADHD u djetinjstvu i antisocijalno ponašanje u odraslih djelomično preklapaju, smatra se da bi geni koji se istražuju kod ADHD-a mogli biti geni kandidati za agresiju, nasilje i disocijalno ponašanje (Lilienfeld i Waldman, 1990; Waldman i Gizer, 2006, Savić i Jukić, 2014).

U ovom je radu istražena moguća povezanost između polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 s agresijom u mladića i djevojaka. Od 574 ispitanika uključenih u studiju, agresivnih ispitanika uključenih u studiju je bio manji broj (N=103; i od tog broja bilo je prisutno 45 muških i 58 ženskih ispitanika).

Kod svih agresivnih ispitanika (koji nisu bili podijeljeni po spolu) nije pronađena značajna povezanost između polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 i agresije. Nadalje, također je pokazano da se ukupna težina agresivnih simptoma i pojedinih domena agresivnog ponašanja, procijenjena pomoću ljestvice OAS, te pripadajućih podljestvica, nije razlikovala kod agresivnih ispitanika podijeljenih po nositeljima različitih kombinacija alela s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836.

Posebno je istražena moguća povezanost fizičke agresije prema sebi, fizičke agresije prema stvarima i fizičke agresije prema drugima s polimorfizmima *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836. Nije utvrđena značajna razlika u genotipovima obzirom na *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 te *MAOB* rs1799836 kod djevojaka, kod mladića kao niti na ukupnom uzorku adolescenata s psihijatrijskim komorbiditetom.

Kako bi se potvrdili rezultati o nedostatku razlika u raspodjeli genotipova i alela obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 između svih uključenih mladića i djevojaka, svi su ispitanici također podijeljeni dodatno na 8 skupina s obzirom na to koju kombinaciju alela ispitivanih polimorfizama nose, pri čemu su te kombinacije uključile alele svih ispitivanih polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836. Iako je za *COMT* rs4680 AA genotip utvrđen značajni aditivni učinak s L alelom obzirom na polimorfizam varijabilnog broja ponavljanja na dopaminergičkom receptoru tipa 4 (*DRD4 VNTR*) s ADHD-om u muških adolescenata (Nikolac Perkovic i sur., 2014), u ovoj studiji nije utvrđen aditivni učinak pojedinih alela na razvoj

psihijatrijskih poremećaja, odnosno agresiju. Naime, nisu zapažene značajne razlike u raspodjeli pojavljivanja pojedinih kombinacija alela između ispitanika sa i bez agresije, ni posebno kod muških i ženskih ispitanika s obzirom na prisutnost agresije.

Kada su ispitanici podijeljeni na muške i ženske ispitanike, utvrđena je značajna povezanost između agresije i polimorfizma *COMT* rs4680 samo u dječaka. Taj je nalaz uputio na spolno ovisnu raspodjelu *COMT* rs4680 genotipova povezanu s agresijom. Neke studije nisu razvrstale mlade ispitanike po spolu. Tako je pokazano da u mladima s poremećajima pažnje i agresivnim ponašanjem, koji nisu bili podijeljeni prema spolu (Albaugh i sur., 2010), postoji značajna povezanost *COMT* rs4680 i agresivnog ponašanja, a posebno je zabilježeno da je prisustvo A alela bilo značajno povezano s direktnom agresijom i agresijom vezanom za odnose s drugima, određenom skalama za agresiju CBCL i AGG (eng. Child Behavior Checklist (CBCL) i AGG (eng. Aggressive Behavior scale). U toj su studiji nosioci A alela su imali 3 boda više od nosioca GG genotipa na skali za agresiju (AGG) (Albaugh i sur., 2010). S druge strane, studija koja je uključila mlade (djecu i adolescente) i pratila ih longitudinalno je pokazala da pušenje u vrijeme trudnoće u interakciji s GG genotipom povećava rizik za agresivno ponašanje (Brennan i sur., 2011).

Osim kod mladeži s poremećajima ponašanja, spolno ovisne razlike u *COMT* rs4680 genotipovima su potvrđene u radovima gdje se raspodjela *COMT* rs4680 genotipova razlikovala između odraslih muških i ženskih ispitanika slovenskog porijekla i to žrtava suicida (Pivac i sur., 2011), odraslih hrvatskih ispitanika s ovisnosti o alkoholu sa suicidalnim ponašanjem (Nedic i sur., 2011) te odraslih hrvatskih ispitanika sa shizofrenijom s različitim negativnim simptomima i simptomima i težinom anhedonije (Madzarac i sur., 2021). Svi su ti nalazi uputili da se studije koje istražuju povezanost *COMT* rs4680 polimorfizma s određenim psihopatološkim ponašanjima i simptomima, kao što je agresija, trebaju kontrolirati za spol ispitanika.

6.3. *COMT* rs4680 i agresija u muških ispitanika

U našoj je studiji zapaženo da je kod muških agresivnih ispitanika utvrđena češća zastupljenost AA homozigotnog genotipa obzirom na *COMT* rs4680 prema raspodjeli u zdravih neagresivnih ispitanika; taj je nalaz uputio da je prisutnost dva A alela obzirom na *COMT* rs4680 značajno povezana s agresivnim ponašanjem u muških ali ne i u ženskih ispitanika. Slično našim rezultatima, kod muških ispitanika s poremećajem ophođenja, koji su bili smješteni u popravnom domu, višestruka linearna regresija je pokazala značajnu

povezanost između *COMT* rs4680 i značajke iz domene agresije i to brojem bodova na dijelu OAS-M ljestvice napada na predmete (Podobnik, 2017). No kod tih muških adolescenata s poremećajem ophođenja nije bilo značajne povezanosti ili razlika u raspodjeli GG, GA i AA genotipova ili G i A alela obzirom na *COMT* rs4680 između kontrolnih ispitanika i ispitanika s poremećajem ophođenja ili ispitanika koji su imali sudski izrečene mjere ili ispitanika koji su pokušali počiniti ubojstva ili težu materijalnu štetu ili pokazali disocijalno ili delikventno ponašanje ili agresiju prema adolescentima koji nisu imali takva ponašanja, sudske mjere, poremećaj ophođenja ili nisu pokušali počiniti ubojstva ili materijalne štete (Podobnik, 2017). Ti su rezultati uputili da *COMT* rs4680 nije povezan s dijagnozom poremećaja ophođenja nego s određenim karakteristikama agresije. Naš se nalaz ne slaže s podatkom da je G alel obzirom na *COMT* rs4680 bio povezan s agresijom i povećanim rizikom za ADHD (Eisenberg i sur., 1999). Kod nosioca G alela u oba spola je utvrđeno više simptoma poremećaja ophođenja, više agresije, a ti su ispitanici češće bili sudski procesirani radi kriminalnih djela u usporedbi s A nosiocima (Caspi i sur., 2008; Nobile i sur., 2010). Naši se nalazi također ne slažu i s rezultatima dobivenim na uzorku od 171 kineskog dječaka kojima je dijagnosticiran ADHD gdje je zapaženo da se GG genotipovi češće javljaju u skupini ADHD s komorbidnim opozicijskim prkosnim poremećajem prema A nosiocima, dok je AA genotip bio češće pronađen u dječaka s nepažljivim oblikom ADHD-a prema G nosiocima (Qian i sur., 2009). Također je pronađeno da se u muških delinkvenata u zatvorima, koji su agresivni, prisutnost G alela povezuje sa simptomima poremećaja ophođenja dok se prisutnost A alela veže za simptome ADHD-a (DeYoung i sur., 2010). Ti su podatci uputili da isti polimorfizam, no njegovi različiti aleli (G ili A) mogu biti povezani s različitim simptomima (nepažnje i hiperaktivnosti u ADHD-u ili agresivnog ponašanja u poremećaju ophođenja) (DeYoung i sur., 2010). U literaturi postoje i drugačiji rezultati. Nije utvrđena povezanost drugih *COMT* polimorfizama, *COMT* rs6269 i rs4818 i rizika za agresiju kod svih ispitanika s ADHD-om (104 dječaka i 40 djevojčica) u dobi od 6 do 16 godina ili ispitanika podijeljenih po spolu (Hirata i sur., 2013).

Kod zdravih muških odraslih osoba, u uzorku od 379 muških regruta zrakoplovnih snaga, rezultati agresije izmjereni Upitnikom za agresiju nisu se značajno razlikovali među GG, GA i AA genotipa obzirom na *COMT* rs4680 polimorfizam (Avramopoulos i sur., 2002).

U skladu s našim nalazima o spolno izazvanim razlikama u raspodjeli *COMT* rs4680 kod agresivnih i neagresivnih adolescenata, u odraslih hrvatskih ispitanika sa shizofrenijom

(Madzarac i sur., 2021) ili kod slovenskih žrtava suicida (Pivac i sur., 2011) su također pronađeni spolno ovisni učinci *COMT* rs4680 polimorfizma. U ispitanika sa shizofrenijom koji nisu bili podijeljeni prema spolu zapažena je značajna povezanost AA genotipa u bolesnika s najvećim brojem bodova na OAS skali i nosioci AA genotipa su pokazali najveću razinu agresiju i imali i najveći broj maničnih epizoda prema nosiocima GA ili GG genotipa (Tosato i sur., 2011).

Agresija usmjerena prema sebi se očituje suicidalnim ponašanjem i kod slovenskih žrtava koje su izvršile suicid je pronađena značajna razlika u raspodjeli G nosioca prema AA homozigotima samo u muških žrtava suicida (Pivac i sur., 2011). Za razliku od naših rezultata i agresije u adolescenata, utvrđeno je da je prisutnost AA genotipa u kontrolnih ispitanika imala protektivni učinak kod izvršenja suicida kod muških osoba (Pivac i sur., 2011). To se može objasniti razlikom između agresivnog ponašanja i agresije usmjerene prema sebi tj. izvršenog suicida. Brojna istraživanja su izvijestila o spolno specifičnoj povezanosti *COMT* rs4680 polimorfizma sa suicidalnim ponašanjem (Nolan i sur., 2000; Ono i sur., 2004; Pivac i sur., 2011), a čini se da omjeri spolova utječu na cjelokupne nalaze (Kia-Keating i sur., 2007; Calati i sur., 2011) što opravdava daljnja istraživanja koja uključuju analize ispitanika podijeljenih i po spolu.

Agresija izmjerena Brown–Goodwin upitnikom je bila značajno povezana s prisustvom jednog ili dva A alela obzirom na *COMT* rs4680 u muških ali ne i u ženskih odraslih ovisnika o alkoholu (Nedic i sur., 2011). Taj se nalaz ne slaže s nalazima dobivenim na manjem broju ispitanika poljskog i njemačkog porijekla s ovisnosti o alkoholu, koji su pokazivali i kriminalno ponašanje, gdje *COMT* rs4680 polimorfizam nije bio povezan s agresijom određenom Brown–Goodwin upitnikom ili upitnikom za nasilnost (eng. Buss-Durkee Hostility Inventory), (Soyka i sur., 2013). Razlike se mogu objasniti manjim brojem ispitanika u studiji Soyka i sur. (2013). U tom radu niti kriminalno ponašanje ili povijest nasilnih ili nenasilnih zločina nije bilo povezano s *COMT* rs4680 varijantama (Soyka i sur., 2013). Pokazano je da su AA i GA genotipovi bili značajno češće zastupljeni u hrvatskih ovisnika o alkoholu, suicidalnih ispitanika prema GG genotipovima te je prisustvo AA genotipa značajno doprinijelo suicidalnim pokušajima u muških ovisnika o alkoholu (Nedic i sur., 2011). Na povećanoj skupini ispitanika s ovisnosti o alkoholu hrvatskog porijekla (N=690), utvrđena je značajna povezanost AA genotipa i prisutnog suicidalnog ponašanja ili suicidalnih pokušaja (Nedic Erjavec i sur., 2014) prema nosiocima GA ili GG genotipova. Svi ti podatci potvrđuju prisutnost A alela u agresivnih ili samoagresivnih (suicidalnih) ispitanika s alkoholizmom. Ti se podatci ne slažu s

istraživanjem koje je provedeno na uzorku bolesnika ovisnih o alkoholu s namjerom testiranja hipoteze da je agresija, nasilnost i antisocijalno ponašanje povezano s *COMT* rs4680 genotipom, jer *COMT* rs4680 polimorfizam nije bio povezan niti sa suicidalnim ponašanjem kod ispitanika s ovisnošću o alkoholu (Soyka i sur., 2013). U nastavku te studije je pokazano također da bolesnici s alkoholizmom koji su imali povijest nasilnih zločina ili suicidalnih pokušaja, su češće muškog spola, no *COMT* rs4680 genotip nije bio povezan s poviješću nasilnih ili nenasilnih zločina (Soyka i sur., 2015). U istraživanju koje je uključilo isključivo ovisnike o alkoholu, prisutnost GG genotipa je češće pronađena u osoba s ranim početkom alkoholne ovisnosti prema nosiocima AA ili GA genotipa (Nedic Erjavec i sur., 2014). Postoje i podatci koji nisu povezali *COMT* rs4680 polimorfizam i agresiju. U povećanim skupinama ispitanika hrvatskog porijekla s ovisnosti o alkoholu (N=690), agresivno ponašanje određeno Brown–Goodwin upitnikom nije bilo povezano s *COMT* rs4680 polimorfizmom u 690 muških i ženskih ovisnika o alkoholu (Nedic Erjavec i sur., 2014). Budući da je u istih ispitanika AA genotip obzirom na *COMT* rs4680 polimorfizam bio značajno povezan sa suicidalnim ponašanjem, ti podatci upućuju da je agresivno ponašanje usmjereno prema samom sebi u alkoholizmu značajno povezano s prisutnošću A alela.

Postoje brojni neusklađeni izvještaji o tome da je *COMT* rs4680 polimorfizam ili njegov A alel povezan sa shizofrenijom ili s agresijom u bolesnika sa shizofrenijom. Na velikom broju hrvatskih ispitanika *COMT* rs4680 polimorfizam nije bio povezan sa shizofrenijom, jer nisu utvrđene promjene u raspodjeli GG, GA ili AA genotipova između muških ili ženskih ispitanika sa shizofrenijom (N=828) prema muškim i ženskim (N=1058) zdravim kontrolnim ispitanicima (Nikolac i sur., 2013). Međutim, u toj studiji nije određena agresivnost kod shizofrenih ispitanika. Jones i sur. (2001) su proučavali agresivno ponašanje u europskom uzorku od 180 bolesnika s shizofrenijom i koristili OAS za procjenu agresivnog ponašanja. Izvijestili su da GG homozigoti obzirom na *COMT* rs4680 polimorfizam pokazuju veći broj bodova na OAS od GA i AA genotipa i zabilježili su najniže rezultate kod GA heterozigota. Istraživanja su nastavljena (Zammit i sur., 2004) s dodatnih 150 bolesnika sa shizofrenijom, ali rezultati nisu bili značajni ni za ovaj uzorak druge faze ni za kombinirani uzorak. Utvrđeno je da se učestalost genotipova i alela obzirom na *COMT* rs4680 polimorfizam ne razlikuje značajno među pacijentima sa shizofrenijom koji su počinili ubojstva i onima koji ih nisu počinili (Hong i sur., 2008). Na kineskoj populaciji su istraživani slučajevi agresivnog ponašanja prema drugima ili prijetećih gesta u dva tjedna prije prijema u bolnicu na uzorku od 198 shizofrenih pacijenata

i nije pronađena povezanost s *COMT* rs4680 polimorfizmom (Liou i sur., 2001). Pokazano je da kod bolesnika oboljelih od shizofrenije muškog spola različitih predaka iz Južne Afrike nema značajne povezanosti između *COMT* rs4680 polimorfizma i nasilnog ponašanja (Koen i sur., 2004). Nije utvrđena značajna povezanost *COMT* rs4680 polimorfizma i počinjenja kriminalnih djela ili ubojstava kod shizofrenih ispitanika prema zdravim kontrolama u forenzičko-psihijatrijskoj bolnici u Koreji (Koh i sur., 2012). U kombiniranom uzorku finskih i američkih bolesnika sa shizofrenijom i shizoafektivnim poremećajem, alel A obzirom na *COMT* rs4680 polimorfizam češće je pronađen kod bolesnika koji su pokušali samoubojstvo, posebno kod muške populacije ili kod nasilnih pokušaja (Nolan i sur., 2000). Također je istražena povezanost između polimorfizama gena *COMT* i nasilnog ponašanja u 252 bolesnika s nasilnim ponašanjem i 332 bolesnika bez nasilnog ponašanja u muškoj populaciji Han Kineza sa shizofrenijom (Gu i sur., 2009). Nije pronađena povezanost između pojedinih SNP-ova gena *COMT* (rs4680, rs737865 i rs165599) i nasilnog ponašanja u shizofreniji. Međutim, pronađena je povezanost između haplotipova i nasilnog ponašanja: učestalost haplotipa A-A-G bila je veća u skupini nasilnih ispitanika, a učestalost haplotipa G-G-A veća u nenasilnoj skupini (Gu i sur., 2009). Nadalje, pacijenti s *COMT* haplotipom A-A-G postigli su veći broj bodova na modificiranoj skali za agresiju (skali MOAS) i to "fizičke agresije na predmete" od onih s haplotipom G-G-A u grupi nasilnika (Gu i sur., 2009). Ti rezultati upućuju da haplotip A-A-G može koristiti kao marker nasilnog ponašanja kod oboljelih od shizofrenije (Gu i sur., 2009). Usklađeno s našim rezultatima, agresija koja se manifestirala s homicidnim ponašanjem u muških shizofrenih bolesnika je bila češće pronađena u nosioca AA genotipa prema kontrolnim ispitanicima ili prema nenasilnim shizofrenim bolesnicima (Kotler i sur., 1999). Sukladno tom nalazu, pronađena je češća prisutnost A alela ili AA genotipa kod muških bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem koji su pokazivali nasilničko ponašanje, bili uhapšeni i imali povijest ponavljanih napada, nego u nenasilnih ispitanika (Lachman i sur., 1998). U skladu s našim rezultatima o povezanosti A alela s agresijom u muških ispitanika, u meta analizi (Singh i sur., 2012) koja je uključila 2370 ispitanika sa shizofrenijom, podijeljenih po spolu i prema agresivnom ponašanju je utvrđeno da je A alel obzorom na *COMT* rs4680 polimorfizam značajno povezan s nasilnim ponašanjem i to samo u muških bolesnika, dok ta povezanost nije utvrđena za ženske bolesnice. Također, prisutnost A alela ja povećala rizik za nasilničko ponašanje u muškaraca za 50% prema osobama nosiocima GG genotipa (Singh i sur., 2012). Ova je analiza također utvrdila da ne postoji povezanost

A alela s pokušajem ili izvršenim ubojstvom, što upućuje da je A alel povezan s manje izraženim nasilničkim ponašanjem (Singh i sur., 2012).

U ispitanika s Alzheimerovom bolesti, koji često razvijaju psihotične simptome demencije i postaju agresivni, smatra se da je G alel obzirom na *COMT* rs4680 polimorfizam rizičan za razvoj te bolesti. Pokazano je da G alel povećava rizik za razvoj Alzheimerove bolesti (Martinez i sur., 2009; Dixon i sur., 2014; Wang i sur., 2005; Thornton i sur., 2011; Lani i sur., 2012) i meta-analiza je to potvrdila (Lee i Song, 2014). Međutim, postoje i oprečni nalazi, koji pokazuju da je A alel rizičan za razvoj te bolesti (Forero i sur., 2006; Ji i sur., 2016). Suprotno tim nalazima, pokazano je u meta-analizi da je A alel protektivan za razvoj Alzheimerove bolesti (Yan i sur., 2016). Također postoje i oprečni nalazi u meta-analizama, koji upućuju da *COMT* rs4680 polimorfizam nije povezan s Alzheimerovom bolesti (Taylor, 2018; Xu i sur., 2013; Zhang i sur., 2015). Na manjem broju ispitanika hrvatskog porijekla s demencijom nije pronađena značajna razlika u raspodjeli *COMT* rs4680 genotipova između ispitanika s demencijom i zdravih starijih ispitanika (Nedic i sur., 2011). Međutim, analiza je pokazala da su nosioci GG ili GA genotipa imali značajno veći broj bodova na skali MMSE od nosioca AA genotipa, upućujući na bolju kogniciju od A nosioca, dok su nosioci AA genotipa trebali više vremena za rješavanje vizualnih asocijacijskih testova, i ti rezultati upućuju na povezanost *COMT* rs4680 polimorfizam s narušenom kognicijom (Nedic i sur., 2011). Glede razvoja bihevioralnih i psihičkih simptoma demencije, smatra se da je *COMT* rs4680 polimorfizam povezan s razvojem tih psihotičnih simptoma, dakle i agresivnog ponašanja (Nikolac Perkovic i sur., 2018). Pokazano je da G alel povećava i rizik za razvoj psihotičnih simptoma (Borroni i sur., 2004; 2006; 2007; Sweet i sur., 2005) unutar Alzheimerove bolesti. No postoje i suprotne studije koje su utvrdile da je A alel bio povezan s jače izraženim psihotičnim simptomima kod Alzheimerove bolesti (Proitsi i sur., 2012; Benjamin i sur., 2000).

Svi ti podatci pokazuju neusaglašene rezultate vezane za povezanost *COMT* rs4680 polimorfizma i agresije u različitim neuropsihijatrijskim poremećajima. Naši rezultati o povećanoj prisutnosti AA genotipa kod mlađih muških agresivnih ispitanika obzirom na *COMT* rs4680 se slažu s povezanosti tog polimorfizma s agresijom koja se manifestira u mlađih korisnika popravnih domova i to u muških adolescenata (Podobnik, 2017), te s rezultatima na odraslim osobama ovisnicima o alkoholu koji su bili suicidalni i agresivni (Nedic i sur., 2011), te s povezanošću AA genotipa i suicidalnih pokušaja i ponašanja u odraslim ovisnicima o alkoholu (Nedic Erjavec i sur., 2014) prema nosiocima GA ili GG

genotipova. Ti su nalazi potvrđeni s rezultatima koji su utvrdili da je haplotip A-A-G obzirom na *COMT* rs4680, rs737865 i rs165599 polimorfizme povezan s nasilnim ponašanjem u shizofreniji i to s fizičkom agresijom na predmete prema nosiocima G-G-A haplotipa (Gu i sur., 2009) i to je bilo potvrđeno i u meta-analizi koja je povezana agresiju s A alelom u shizofreniji (Singh i sur., 2012).

6.4. *DBH* rs1611115 i agresija u muških ispitanika

Jedan od glavnih ciljeva ove studije bio je i istražiti povezanost polimorfizma *DBH* rs1611115 i agresije u mladića i djevojaka. Međutim, nisu utvrđene razlike u raspodjeli genotipova i alela obzirom na polimorfizam *DBH* rs1611115 između svih ispitanika (i mladića i djevojaka, dok nisu bili podijeljeni po spolu) s psihijatrijskim poremećajima koji se manifestiraju s različitim oblicima agresije. Ti su nalazi uputili da su muški i ženski agresivni ispitanici imali sličnu frekvenciju CC, CT i TT genotipova i C i T alela s obzirom na polimorfizam *DBH* rs1611115. S druge strane, suprotno našim rezultatima, TT genotip obzirom na *DBH* rs1611115 polimorfizam bio je povezan s povećanom razinom impulzivnosti i agresije (Hess i sur., 2009).

U našoj studiji *DBH* rs1611115 polimorfizam nije bio povezan s agresijom u mlađih muških ispitanika. Agresija se javlja u različitim psihijatrijskim poremećajima, no u djece i adolescenata se ipak prvenstveno veže za simptome hiperaktivnosti i impulzivnosti u ADHD-u ili za poremećaje osobnosti ili ophođenja. Taj je polimorfizam važan jer značajno utječe na aktivnost dopamin beta-hidroksilaze u plazmi, budući da C nosioci obzirom na *DBH* rs1611115 imaju najvišu aktivnost dok T nosioci imaju najnižu aktivnost dopamin beta-hidroksilaze u plazmi (Zabetian i sur., 2001).

Za polimorfizam *DBH* rs1611115 nije pokazana značajna povezanost s ADHD-om (Nikolac Perkovic i sur., 2014) jer nisu pronađene značajne razlike u raspodjeli CC nosioca prema T nosiocima između muških adolescenata s ADHD-om hrvatskog porijekla, adolescenata s autizmom i kontrolne skupine djece. Kod kohorti mlađih zdravih finskih ispitanika praćenih longitudinalno pronađena je povezanost jednog ili dva T alela *DBH* rs1611115 polimorfizma sa samilošću prema drugima u muških ispitanika prema nosiocima C alela (Dobewall i sur., 2021).

Kod ispitanika koji nisu bili podijeljeni po spolu, suprotno našim rezultatima i rezultatima na hrvatskim mladićima (Nikolac Perkovic i sur., 2014) utvrđeno je da

prisutnost TT genotipa povećava rizik prema osobinama ličnosti koje se odnose na impulzivnost, agresivnost i ADHD u odraslih (Hess i sur., 2009).

Agresija često prati i druge psihijatrijske poremećaje koji se javljaju u odrasloj ili starijoj dobi kao što su kronični alkoholizam, shizofrenija, PTSP i Alzheimerova bolest (Kohn i Asnis, 2003). Proučavajući veliku skupinu odraslih ovisnika o alkoholu hrvatskog porijekla nije utvrđena značajna povezanost *DBH* rs161115 polimorfizma i ovisnosti o alkoholu (Nedic Erjavec i sur., 2014). Suicidalno i agresivno ponašanje kod ispitanika ovisnih o alkoholu nije bilo promijenjeno kod nosioca CC, CT ili TT genotipova obzirom na *DBH* rs161115 polimorfizam (Nedic Erjavec i sur., 2014). Dakle ti su rezultati uputili da agresivno ponašanje usmjereno prema sebi (suicidalno ponašanje) nije povezano s polimorfizmom *DBH* rs161115 u alkoholizmu u odraslih osoba.

Nisu pronađene razlike u raspodjeli *DBH* rs161115 genotipova između veterana s PTSP-om izazvanim borbenim iskustvom u odnosu na veterane izloženim borbenom iskustvu koji nisu razvili PTSP (Mustapic i sur., 2007).

U starijih ispitanika hrvatskog porijekla s Alzheimerovom bolesti, koja je također u nekim slučajevima karakterizirana s psihotičnim i agresivnim simptomima, nisu utvrđene značajne razlike u raspodjeli CC genotipova prema nosiocima T alela (kombiniranih CT+TT genotipova) obzirom na polimorfizam *DBH* rs161115 (Mustapic i sur., 2013). S druge strane, pokazano je da je *DBH* rs161115 T alel bio povezan s Alzheimerovom bolesti u muškaraca starijih od 75 godina (Combarros i sur., 2010).

Glede shizofrenije, istraživanja su utvrdila da se nekoliko polimorfizama *DBH* gena povezuje s razvojem shizofrenije (Cubells i Zabetian, 2004; Gonzalez-Lopez i Vrana, 2020), no *DBH* rs161115 polimorfizam nije bio povezan sa shizofrenijom (Sun i sur., 2018). S druge strane, na velikom broju ispitanika (1236 ispitanika sa shizofrenijom i 1136 kontrolnih ispitanika) je pokazano kako je *DBH* rs161115 polimorfizam povezan sa simptomima shizofrenije odnosno s totalnim brojem bodova na PANSS skali, te s bodovima na pozitivnoj i negativnoj PANSS podskali i podskali općih psihopatoloških simptoma i također je taj polimorfizam bio povezan s radnom memorijom i emocijama u ispitanika sa shizofrenijom (Punchaichira i sur., 2020). No nalazi koji upućuju na značajnu povezanost *DBH* rs161115 polimorfizma i bolesti nisu utvrđeni u djece i adolescenata već u odraslim osobama sa shizofrenijom.

Naš nalaz kako *DBH* rs161115 polimorfizam nije bio povezan s agresijom u mlađih muških ispitanika je u skladu s većinom drugih nalaza iz literature gdje nije

pokazana povezanost tog polimorfizma i agresivnog ponašanja kod mladeži s ADHD-om, odraslih ispitanika sa shizofrenijom, PTSP-om i Alzheimerovom bolesti.

6.5. *MAOB* rs1799836 i agresija u muških ispitanika

Treći cilj studije je bio istražiti povezanost polimorfizma *MAOB* rs1799836 i agresije u mladića i djevojaka. No, nismo utvrdili razlike u raspodjeli genotipova i alela obzirom na polimorfizam *MAOB* rs1799836 između svih ispitanika (i mladića i djevojaka, kad nisu bili podijeljeni po spolu) s psihijatrijskim poremećajima koji se manifestiraju s različitim oblicima agresije. Ti su nalazi uputili da su muški i ženski agresivni ispitanici imali sličnu frekvenciju G i A alela s obzirom na polimorfizam *MAOB* rs1799836.

Kod muških mlađih ispitanika uključenih u našu studiju *MAOB* rs1799836 nije bio povezan s agresijom. U literaturi postoji hipoteza da su varijante *MAOB* gena povezane s raznolikim kliničkim fenotipovima poput agresivnosti, antisocijalnog i delikventnog ponašanja (Bortolato i Shih, 2011; Pivac i Ramsey, 2016; Harro i Orelan, 2016; Podobnik i sur., 2020; Madzarac i sur., 2021). Prema istraživanju koje je istražilo povezanost *MAOB* rs1799836 polimorfizma s ozbiljnijom agitacijom u 363 muških ispitanika s dijagnozom shizofrenije ili poremećaja ophođenja u toj kombiniranoj skupini nije pronađena značajna povezanost između teške agitiranosti i polimorfizma *MAOB* rs1799836 ili *MAOA* VNTR polimorfizma, i ti podatci upućuju da izabrani *MAOA* i *MAOB* polimorfizmi nisu bili povezani s ozbiljnom agitacijom u muških ispitanika sa shizofrenijom i poremećajem ophođenja (Nikolac Perković i sur., 2016). Polimorfizam *MAOB* rs1799836 nije bio povezan s ADHD-om (Nikolac Perkovic i sur., 2014) ili s poremećajem ophođenja (Podobnik, 2017; Podobnik i sur., 2020) u muških mlađih ispitanika. U muških adolescenata smještenih u popravnom domu nije utvrđena značajna povezanost polimorfizma *MAOB* rs1799836 i težine poremećaja ophođenja, intenziteta delikventnog ponašanja, socijalno-odgojnom mjerom ili delikventnim ponašanjem, pokušajem ubojstva ili počinjenjem teže materijale štete, s agitiranim ponašanjem ili s disocijativnim simptomima (Podobnik, 2017). Nisu pronađene značajne razlike u raspodjeli G i A alela obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam između muških zdravih kontrolnih ispitanika, ispitanika s poremećajem ophođenja koji su bili u popravnim domovima, ispitanika iz popravnih domova i dječaka s poremećajem ophođenja (Podobnik i sur., 2020). Glede izraženog agresivnog ponašanja, raspodjela G i A alela *MAOB* rs1799836 polimorfizma nije se značajno razlikovala između

muških ispitanika koji jesu ili nisu pokušali počiniti ubojstvo ili ispitanika koji jesu ili nisu pokušali počiniti razbojstvo (Podobnik i sur., 2020).

Prema istraživanju iz 2016. godine, provedenom na kohorti ispitanika s autizmom, analiza polimorfizama otkrila je značajnu korelaciju haplotipova *MAOB*, rs1799836 i rs6324, s brojem bodova na dječjoj skali za autizam (eng. Childhood Autism Rating Scale) ili CARS, za specifične simptome ponašanja pripadnika muškog spola, uključujući autoagresivno i heteroagresivno ponašanje (Chakraborti i sur., 2016). Utvrđena je također povezanost A alela obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam s autizmom u svih i muških ispitanika (Chakraborti i sur., 2016). Suprotno tome, u muških egipatskih ispitanika s autizmom, prisutnost G alela obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam bila je značajno povezana s autizmom, te je utvrđena tendencija prema težem obliku autizma u nosioca G alela u odnosu na blaži ili umjereni oblik autizma (Salem i sur., 2013). U hrvatskih muških ispitanika s autizmom, nije pokazana značajna povezanost polimorfizma *MAOB* rs1799836 s autizmom (Nikolac Perkovic i sur., 2014).

U istraživanju gdje su odrasli ispitanici s alkoholizmom popunjavali testove o povijesti i navikama vezano uz uzimanje alkohola, skale agresije i upitnik o senzacijama, utvrđeno je da su ispitanici s G alelom obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam pokazali kraće vrijeme reakcije i jače izraženu agresiju od nosioca A alela (Netter i sur., 2015). Dakle ta je studija uputila na veći broj bodova na skali spontane nasilne agresije, određene Freiburg skalom za agresiju, u nosioca G alela prema nosiocima A alela s ovisnošću o alkoholu (Netter i sur., 2015). S druge strane, prijašnji podatci na hrvatskim ispitanicima i to na velikom broju odraslih ovisnika o alkoholu su pokazali da ne postoji značajna povezanost između agresije određene Brown-Goodwin upitnikom (Brown i sur., 1979) i *MAOB* rs1799836 polimorfizma (Nedic Erjavec i sur., 2014). *MAOB* rs1799836 polimorfizam također nije bio povezan sa suicidalnim pokušajima i ponašanjima u ispitanika ovisnika o alkoholizmu muškog spola (Nedic Erjavec i sur., 2014). Ti su rezultati skupno uputili da ispitanici s kroničnom ovisnošću o alkoholu, nosioci A ili G alela obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam, imaju slične bodove na skalama za agresiju ili skalama za suicidalno ponašanje (Nedic Erjavec i sur., 2014).

Kod bolesnika sa shizofrenijom nisu pronađene razlike između broja bodova na skali za mjerenje pozitivnih simptoma i *MAOB* rs1799836 genskih varijanti (Camarena i sur., 2012). Iako u ovoj studiji nije bila određena agresija, kod muških ispitanika hrvatskog porijekla sa shizofrenijom, nosioci A alela obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam su imali teže simptome alogije, određene kratkom skalom negativnih simptoma (eng. Brief

Negative Symptom Scale) u odnosu na nosioce G alela (Madzarac i sur., 2021). Pronađena je značajna povezanost *MAOB* rs1799836 polimorfizma i shizofrenije u kineskih muških ispitanika jer je G alel bio rizični čimbenik za shizofreniju (Wei i sur., 2011). Međutim, ta studija nije određivala agresiju. Prema tome, nedostaju podatci za moguću povezanost agresije i *MAOB* rs1799836 varijanti u shizofreniji.

Slično našim podacima u djece i adolescenata, u zdravih odraslih ispitanika koji nisu bili podijeljeni po spolu, *MAOB* rs1799836 polimorfizam nije bio povezan s osjećajem negativne emocionalnosti (Dlugos i sur., 2009). Kod suicidalnih ispitanika i kontrolnih ispitanika istražena je moguća povezanost *MAOB* rs1799836 polimorfizma i ljutnje odnosno agresije mjerene samoocjenskom Freiburg skalom za agresiju (Antypa i sur., 2013), međutim nije pronađena značajna povezanost jer su nosioci G i A alela imali slične vrijednosti agresije na toj skali.

Raspodjela *MAOB* rs1799836 alela je istražena kod muških ispitanika, veterana sa ili bez PTSP-a i kontrolnih ispitanika (Pivac i sur., 2007). PTSP je mentalni poremećaj uz kojeg se često razvijaju i agresivni simptomi. Nije pronađena razlika između A i G alela kod muških veterana sa ili bez PTSP-a i kontrolnih ispitanika, na manjem broju ispitanika (Pivac i sur., 2007), niti je pronađena razlika između G i A alela *MAOB* rs1799836 polimorfizma kod veterana s PTSP-om (N=249) koji su razvili simptome agitacije ili određene psihotične simptome (Svob Strac i sur., 2016). Ti su podatci uputili da *MAOB* rs1799836 polimorfizam nije povezan s agresijom u odraslih muških ispitanika s PTSP-om.

U zaključku, najviše podataka iz literature upućuje da *MAOB* rs1799836 polimorfizam nije povezan s agresijom, no podatci o povezanosti *MAOB* rs1799836 polimorfizma i agresivnog ponašanja iz literature nisu u suglasju te je teško validno zaključiti postoji li ili ne postoji određena povezanost, jer ona ovisi o spolu, dobi, etnicitetu, i različitim dijagnostičkim entitetima.

6.6. Polimorfizmi *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 i agresija kod ženskih ispitanica

U našoj studiji nisu utvrđene razlike u raspodjeli genotipova niti alela s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680 i *MAOB* rs1799836 polimorfizma između ženskih ispitanika s agresijom i ženskih zdravih ispitanica.

Međutim, iako nije bilo značajne razlike u CC, CT i TT genotipovima obzirom na *DBH* rs1611115 između agresivnih i neagresivnih ispitanica, detaljna analiza je utvrdila

značajnu povezanost između broja bodova na skali OAS za verbalnu agresiju i polimorfizma *DBH* rs1611115. Naime, ženske ispitanice nositeljice CT heterozigotnog genotipa su imale značajno veći broj bodova za verbalnu agresiju prema nositeljicama CC genotipa obzirom na polimorfizam *DBH* rs1611115.

6.7. *COMT* rs4680 i agresija kod ženskih ispitanica

Kod ženskih ispitanica *COMT* rs4680 polimorfizam nije bio povezan s ukupnom agresijom. U skladu s našim rezultatima, kod djece i adolescenata *COMT* rs4680 polimorfizam nije bio povezan s agresijom koja dovodi do suicidalnog ponašanja, određenom CBCL skalom (eng. The Child Behavior Checklist), i na taj odnos nije utjecao njihov spol (Hill i sur., 2020). Također je pokazano na velikom broju adolescenata koji nisu bili podijeljeni po spolu (N=4095) da *COMT* rs4680 genotipovi nisu bili povezani s problemima koji se javljaju kao posljedica poremećaja ophođenja (čak niti u interakciji s majčinim pušenjem u trudnoći), te također nije zapažena povezanost *COMT* rs4680 genotipova i majčinog pušenja u trudnoći s kriminalnim radnjama počinjenim u dobi od 18 godina (Salatino-Oliveira i sur., 2016).

Iako nema mnoštvo podataka o povezanosti *COMT* rs4680 polimorfizma s agresijom u adolescentica ili populacije nisu podijeljene po spolu (Salatino-Oliveira i sur., 2016; Hill i sur., 2020), istraživana je utjecaj tih polimorfizama u drugim dijagnostičkim kategorijama na odraslim bolesnicama i ispitanicama.

Shizofrenija je mentalni poremećaj karakteriziran s agresivnim ponašanjem. U skupini od 61 agresivne i 104 neagresivne bolesnice koje boluju od shizofrenije u Koreji (Kim i sur., 2008), pronađeno je da *COMT* rs4680 polimorfizam nije bio povezan s prisutnosti agresije, no pokazano je da nositeljice A alela postižu veći broj bodova u verbalnoj agresiji unutar podskupine agresivne shizofrenije prema nositeljicama G alela (Kim i sur., 2008). Meta-analiza nije utvrdila povezanost A alela i nasilničkog ponašanja u ženskih shizofrenih ispitanica prema nositeljicama GG genotipa obzirom na *COMT* rs4680 polimorfizam (Singh i sur., 2012). Nasilničko ponašanje u shizofreniji i shizoafektivnom poremećaju nije bilo povezano s *COMT* rs4680 polimorfizmom u ženskih bolesnica (Lachman i sur., 1998). Osim agresivnog i nasilničkog ponašanja, istraživana je povezanost *COMT* rs4680 polimorfizma i negativnih simptoma i anhedonije u shizofreniji (Madzarac i sur., 2021). U ženskih bolesnica sa shizofrenijom, *COMT* rs4680 polimorfizam je bio povezan s negativnim simptomima određenim pomoću kliničke skale za mjerenje

negativnih simptoma ili CAINS (eng. Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms) jer su ispitanice nositeljice G alela postigle veći broj bodova na skali negativnih simptoma, te s većim brojem bodova na podskalama za socijalizaciju, rad i rekreaciju, od nositeljica A alela (Madzarac i sur., 2021). Uz to su nositeljice G alela postigle i veći broj bodova na skali koja određuje anhedoniju pomoću kratke skale negativnih simptoma (eng. BNSS - The Brief Negative Symptom Scale) (Madzarac i sur., 2021). Osim toga, ženske bolesnice sa shizofrenijom s izraženim negativnim simptomima i anhedonijom određenom skalom BNSS, te s većim brojem bodova na podskalama za socijalizaciju, rad i rekreaciju, bile su češće nositeljice G alela prema C alelu obzirom na drugi *COMT* polimorfizam, *COMT* rs4818 (Madzarac i sur., 2021). Uz to je haplotipska analiza *COMT* rs4680 i rs4818 polimorfizama pokazala da je GG haplotip također povezan s anhedonijom određenom skalom BNSS u ženskih bolesnica (Madzarac i sur., 2021). Ako su negativni simptomi i anhedonija bili povezani s prisutnošću G alela, to bi moglo neizravno uputiti na zaključak da je A alel više povezan s drugim simptomima shizofrenije, kao što su pozitivni i agresivni simptomi, no oni nisu bili evaluirani u tom radu (Madzarac i sur., 2021). *COMT* rs4680 polimorfizam je bio povezan sa simptomom proganjanja sumnjičavosti na skali PANSS, podskali pozitivnih simptoma (P3 simptom na skali PANSS) te sa siromaštvom odnosa (N3 simptom na podskali negativnih simptoma na skali PANSS), te sa simptomima na podskali općih psihopatoloških simptoma PANSS (sa simptomima nekooperativnosti ili G8), s oskudnom pažnjom (G11), te s podskalama za kognitivni kapacitet mjeren baterijom frontalnog određivanja (eng. Frontal Assessment Battery) kao što su konceptualizacija (FAB), mentalna fleksibilnost (FAB), programiranje (FB), osjetljivost na interferenciju (FAB) i inhibitorna kontrola (FAB) u mlađih ženskih shizofrenih ispitanica (Morozova i sur., 2019). Naime nositeljice G alela su imale niži broj bodova na tim skalama (Morozova i sur., 2019), no taj utjecaj nije bio zabilježen u muških ispitanika sa shizofrenijom. Sumarno, podatci o povezanosti *COMT* rs4680 polimorfizma i agresije u shizofreniji u ženskih ispitanica su neusaglašeni.

Kod zdravih žena je *COMT* rs4680 GG genotip bio povezan s jače izraženom kooperativnosti u odnosu na nositeljice AA genotipa, i to je objašnjeno time da je *COMT* rs4680 polimorfizam uključen u razvoj i izražavanje karakternih značajki i različitih aspekata karaktera u zdravih ispitanica (Baeker i sur., 2014). U njemačkih ženskih ispitanica koje su bile izložene ranom seksualnom napastvovanju i zloporabi, GG genotip obzirom na *COMT* rs4680 polimorfizam je bio povezan s nižim brojem bodova za impulzivnu agresiju

određenoj pomoću skale za određivanje nasilja pomoću Buss-Durkee-inventara (Wagner i sur., 2010).

Agresija usmjerena prema sebi odnosno izvršen suicid nije bio povezan s *COMT* rs4680 polimorfizmom u ženskih slovenskih žrtava suicida (Pivac i sur., 2011). Također, u ženskih slovenskih žrtava suicida način izvršenja suicida (nasilnički ili manje nasilnički) nije bio povezan s *COMT* rs4680 polimorfizmom (Pivac i sur., 2011).

U ženskih odraslih ovisnica o alkoholu (Nedic i sur., 2011), agresija nije bila značajno povezana s *COMT* rs4680 polimorfizmom. Kao i u našoj studiji, u ženskih ispitanica, u ovom slučaju odraslih ovisnica o alkoholu, *COMT* rs4680 polimorfizam nije bio povezan sa suicidalnim pokušajima ili agresivnim ponašanjem određenim Brown–Goodwin upitnikom (Nedic i sur., 2011).

Naši podaci o nedostatku povezanosti *COMT* rs4680 polimorfizma i agresije u ženskih adolescentica je sukladan brojnim izvješćima iz literature koja pokazuju kako nema razlike u raspodjeli GG, GA i AA genotipova obzirom na *COMT* rs4680 polimorfizam u ženskih ispitanica podijeljenih prema različitim karakteristikama agresivnog ili nasilničkog ponašanja (Singh i sur., 2012; Nedic i sur., 2011; Madzarac i sur., 2021; Morozova i sur., 2019). Razlog leži u tome što najveći dio studija u istraživanju genetske podloge agresije i nasilničkog ponašanja uključuje ili samo ili pretežno muške ispitanike, koji puno češće pokazuju jače izraženu agresiju u odnosu na ženske ispitanice, te je broj studija koje su podijelile ispitanike prema spolu značajno manji od onih koje su uključile ili sve (Salatino-Oliveira i sur., 2016; Hill i sur., 2020) ili samo muške ispitanike (Podobnik i sur., 2020) za donošenje validnih zaključaka o mogućoj povezanosti *COMT* rs4680 polimorfizma i agresije. Ti rezultati upućuju da treba u budućim studijama uključiti više ženskih ispitanica kako bi se otkrilo postoji li ili ne postoji povezanost *COMT* rs4680 polimorfizma i agresivnog ponašanja u žena.

6.8. *DBH* rs1611115 i agresija kod ženskih ispitanica

U našem je radu pronađena značajna povezanost *DBH* rs1611115 polimorfizma i agresivnog ponašanja i to verbalne agresije kod ženskih ispitanica. Naime, broj bodova na skali OAS za verbalnu agresiju bio je značajno povezan s polimorfizmom *DBH* rs1611115 u ženskih ispitanica, koje su kao nositeljice CT heterozigotnog genotipa imale značajno veći broj bodova za verbalnu agresiju prema nositeljicama CC genotipa obzirom na polimorfizam *DBH* rs1611115. Ti su rezultati uputili da je prisustvo CT genotipa bilo

povezano s verbalnom agresijom u ženskih ispitanica. U prijašnjim studijama na mlađim hrvatskim muškim ispitanicima, polimorfizam *DBH rs1611115* nije bio povezan sa simptomima i dijagnozama ADHD-a ili autizma (Nikolac Perkovic i sur., 2014) ili s agresivnim ili suicidalnim ponašanjem u odraslih hrvatskih ovisnika o alkoholu koji nisu bili podijeljeni prema spolu (Nedic Erjavec i sur., 2014). To upućuje da razlike u spolu mogu objasniti različite rezultate. Također taj polimorfizam nije bio povezan s povijesti suicidalnih pokušaja (Preuss i su., 2013) ili s težinom alkoholne ovisnosti (Nedic Erjavec i sur., 2014; Freire i sur., 2005).

Budući da dopamin beta-hidroksilaza sudjeluje u konverziji dopamina u noradrenalin, a promijenjene razine oba neurotransmitora su povezane s agresijom i hiperaktivnošću, te da se agresija češće veže za muški spol, u literaturi su češći nalazi o povezanosti agresivnih ponašanja i *DBH rs1611115* polimorfizma u muških ispitanika (Nikolac Perkovic i sur., 2014; Mustapic i sur., 2007) ili postoje studije u kojima ispitanici nisu podijeljeni prema spolu (Hess i sur., 2009; Zhang i sur., 2005; Nedic Erjavec i sur., 2014). TT genotip i T alel obzirom na *DBH rs1611115* polimorfizam su povezani s nižom aktivnosti dopamin-beta-hidroksilaze u plazmi (Zabetian i sur., 2001; Kopeckova i sur., 2006; Mustapic i sur., 2007), koja pak rezultira s nižom dostupnošću noradrenalina odnosno višom aktivnošću dopamina, a te su sve promjene negativno povezane s određenim karakteristikama socijalnog ponašanja (Marino i sur., 2005). Jače izražena empatija je povezana sa CC genotipom *DBH rs1611115* polimorfizma u pretežno ženskih kineskih studentica (Gong i sur., 2014).

U zdravih finskih mlađih ispitanica, nije pronađen značajan utjecaj *DBH rs1611115* polimorfizma na samilost, za razliku od muških ispitanika kod kojih je T alel bio povezan sa samilošću (Dobewall i sur., 2021). U zdravih mađarskih ispitanika (koji nisu bili podijeljeni prema spolu), *DBH rs1611115* polimorfizam nije bio povezan s razinom agresije u nekliničkom uzorku odraslih ispitanika koji su evaluirani pomoću samoocjenjske ljestvice za agresiju (eng. Buss-Perry Aggression Questionnaire ili BPAQ), (Banlaki i sur., 2015).

Slično dijelu naših podataka, TT genotip *DBH rs1611115* polimorfizma bio je povezan s agresijom (Hess i sur., 2009). Naime, u studiji koja je uključila i muške i ženske ispitanike (Hess i sur., 2009), *DBH rs1611115* polimorfizam bio je značajno povezan s miješanim poremećajem osobnosti kod svih ispitanika koji nisu bili podijeljeni po spolu, i to s klasterom A (poremećaji osobnosti s paranoidnim, shizoidnim i shizotipnim poremećajima), klasterom B s dramatično emocionalnim poremećajima s antisocijalnim, graničnim, histrijskim i narcisoidnim poremećajima osobnosti) te s klasterom C

(anksiozno ustrašeni) s izbjegavajućim i prisilno obuzetim poremećajima osobnosti (Hess i sur., 2009). Pronađena je povećana frekvencija TT genotipa kod osoba koje su razvile dva ili više poremećaja osobnosti prema frekvenciji TT genotipa kod osoba sa samo jednim poremećajem osobnosti (Hess i sur., 2009). Osim toga nosioci TT genotipa su češće imali veći broj bodova na skali neuroticizma, traženja novotarija, odnosno ljutnje, nasilništva i impulzivnosti (Hess i sur., 2009). U našoj studiji bilo je vrlo malo (1,4%) nositeljica TT genotipa DBH rs1611115 polimorfizma. Dakle ti nalazi, slično našima, upućuju da je prisustvo jednog ili dva T alela DBH rs1611115 polimorfizma bilo povezano s agresijom.

Studija koja je uključila kineske obitelji, djecu i majke s ADHD-om i transmisiju *DBH* rs1611115 polimorfizma je utvrdila prisutnost T alela u djece s ADHD-om komorbidnim s disruptivnim poremećajem osobnosti, dok je C alel češće pronađen u djece s ADHD-om bez komorbiditeta (Zhang i sur., 2005). Također je primijećeno da je T alel češće prisutan kod kombiniranog tipa ADHD prema hiperaktivnom ili nepažljivom podtipu ADHD-a (Zhang i sur., 2005).

Svi ti nalazi upućuju da bi T alel obzirom na *DBH* rs1611115 polimorfizam mogao biti rizičan za razvoj agresivnog ponašanja u ženskih ispitanica, sukladno našim rezultatima.

6.9. *MAOB* rs1799836 i agresija kod ženskih ispitanica

U našoj studiji *MAOB* rs1799836 polimorfizam nije bio povezan s agresijom kod ženskih mlađih ispitanica. U literaturi nedostaju podatci za moguću povezanost između agresivnog ponašanja i *MAOB* rs1799836 polimorfizma u ženske djece i adolescenata. Kod odraslih osoba istraživana je ta povezanost ali u različitim dijagnostičkim kategorijama.

U zdravih ispitanika koji nisu bili dijeljeni prema spolu, ali je skupina sadržavala sličan broj muških i ženskih ispitanika, pokazano je da je haplotip CACG kojeg su činila 4 SNP-a *MAOB* gena (rs1799836, rs10521432, rs6651806 i rs590551) povezan s nižim brojem bodova na multidimenzionalnoj skali osobnosti te na skali za anksioznost (Dlugos i sur., 2013).

U grupi ženskih osoba koje su pokušale počinuti suicid, te žrtava izvršenog suicida ženskog spola, nije bilo značajnih razlika u raspodjeli G i A alela obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam u odnosu na ženske kontrolne ispitanice (Antypa i sur., 2013). Međutim, ženske suicidalne ispitanice, nositeljice AA genotipa, su imale veći broj bodova na skali ljutnje (i to ljutnje usmjerene na okolinu) prema nositeljicama drugih genotipova kod suicidalnih i kontrolnih ispitanica (Antypa i sur., 2013).

MAOB rs1799836 polimorfizam bio je značajno povezan sa shizofrenijom u kineskih ženskih ispitanica, i G alel se pokazao kao rizični čimbenik za shizofreniju (Wei i sur., 2011). Osim genotipske povezanosti i haplotipski blok TG kojeg su činili *MAOA* rs6323 (G/T) i *MAOB* rs1799836 (A/G) je bio značajno povezan sa shizofrenijom u ženskih bolesnica (Wei i sur., 2011). S druge strane, iako *MAOB* rs1799836 polimorfizam nije bio povezan sa shizofrenijom u muških ili ženskih ispitanika meksičkog porijekla, kod detaljne analize kliničkih karakteristika pokazana je značajna povezanost između *MAOB* rs1799836 i to GG genotipa i težine simptoma tj. broja bodova na podskali određivanja negativnih simptoma (eng. Scale of the Assessment of Negative Symptoms ili SANS) koja mjeri simptome afektivnog zaravnjenja u ženskih pacijentica oboljelih od shizofrenije (Camerana i sur., 2012). Nalazi su uputili da *MAOB* rs1799836 polimorfizam utječe na kliničke karakteristike bolesti u ženskih bolesnica (Camarena i sur., 2012). U hrvatskih ženskih bolesnica sa shizofrenijom nije pronađena značajna povezanost *MAOB* rs1799836 polimorfizma i negativnih simptoma shizofrenije, anhedonije ili alogije (Madzarac i sur., 2021).

Kod ženskih ovisnica o alkoholu koje su pokušale počinuti suicid, pronađen je trend prema češćoj prisutnosti AG heterozigotnog genotipa u odnosu na ispitanice koje nikad nisu pokušale počinuti suicid (Nedic Erjavec i sur., 2014).

Kod autističnih ženskih ispitanica egipatskog porijekla je utvrđeno (Salem i sur., 2013) da je učestalost G alela *MAOB* rs1799836 polimorfizma značajnije veća prema kontrolnoj skupini. Kod te populacije AA genotip nije pronađen, dok GG genotip nije bio prisutan u kontrolama već u ispitanica s autizmom. Zapaženo je da postoji značajna razlika u raspodjeli A i G alela između ispitanica s autizmom i kontrolnih ispitanica, te da postoji tendencija da nositeljice G alela imaju teži oblik autizma nego blagi ili umjereni tijekom bolesti (Salem i sur., 2013). S druge strane, nije utvrđena povezanost A alela obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam s autizmom u ženskih ispitanica (Chakraborti i sur., 2016). Slično tom nalazu nisu pronađene razlike u raspodjeli A i G alela obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam kod ženskih kontrolnih ispitanica, no A alel je bio značajno povezan s brojem bodova na skali CARS u ženskih autističnih ispitanica (Perfilyeva i sur., 2019).

Još uvijek nisu usuglašeni podatci o mogućoj vezi *MAOB* rs1799836 polimorfizma i aktivnosti MAO-B u trombocitima, i pouzdani podatci o funkcionalnoj povezanosti i aktivnosti enzima MAO-B ne postoje, jer je pronađeno da je ili A alel (Kakinuma i sur., 2020) ili G alel (Garpenstrand i sur., 2000) odgovoran za povišenu aktivnost trombocitne MAO-B. No to je utvrđeno na manjem broju ispitanika. S druge strane, kod hrvatskih

odraslih ispitanika u različitim dijagnostičkim kategorijama i to na većem broju ispitanika (Pivac i sur., 2007; Nedic Erjavec i sur., 2014; Nikolac Perkovic i sur., 2016; Svob Strac i sur., 2016) ili kod zdravih hrvatskih ispitanika (Pivac i sur., 2006) ili mladih muških adolescenata s poremećajem ophođenja (Podobnik i sur., 2020), pronađena je slična aktivnost trombocitne MAO-B nosioca A ili G alela *MAOB* rs1799836 polimorfizma. Međutim, čini se da bi prema rezultatima studije koja je koristila postmortalne regije mozga (Balciuniene i sur., 2002), G alel obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam mogao biti povezan sa sniženom aktivnošću MAO-B enzima u mozgu, odnosno s posljedično povišenom aktivnosti dopamina u mozgu, a ona je povezana s agresijom.

Prema tim podacima, G alel bi trebao biti povezan s povećanom agresijom u određenim dijagnostičkim kategorijama. To je pokazano u autizmu u egipatskih ženskih (Salem i sur., 2013) ispitanica, te kod shizofrenije u kineskih ženskih ispitanica (Wei i sur., 2011) ili kod negativnih simptoma shizofrenije u ženskih meksičkih bolesnica (Camarena i sur., 2012).

6.10. Polimorfizmi *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 u ispitanika s poremećajima u ponašanju, ADHD-om, psihotičnim poremećajima, anksioznim i depresivnim poremećajima, i poremećajima u prehrani

Kada su svi ispitanici podijeljeni prema onima koji su razvili poremećaje u ponašanju, ADHD, psihotične poremećaje, anksiozne i depresivne poremećaje, poremećaje u prehrani te na zdrave ispitanike, raspodjela genotipova ili alela obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680 i *DBH* rs1611115 nije bila značajno različita između ispitanika s psihijatrijskim poremećajima i zdravih ispitanika, a također ta se raspodjela nije razlikovala kada su svi ispitanici još dodatno podijeljeni po spolu na muške i ženske ispitanike. *COMT* rs4680 polimorfizam nije bio povezan s ADHD-om, psihotičnim, anksioznim i depresivnim poremećajima i poremećajima u prehrani kod svih mlađih ispitanika ili kod ispitanika podijeljenih po spolu.

Podatci o povezanosti *COMT* rs4680 polimorfizma i ADHD-a su različiti, te je utvrđeno na manjem broju ispitanika da je taj polimorfizam povezan s ADHD-om (Eisenberg i sur., 1999; Nikolac Perkovic i sur., 2014), jer su nosioci jednog ili dva A alela hrvatskog porijekla imali češće ADHD (Nicolac Perkovic i sur., 2014). No druge studije i meta-analize nisu to potvrdile (Cheuk i Wong, 2006; Bonvicini i sur., 2016; Lee i sur., 2018; Taylor i sur., 2018; Kang i sur., 2020). Dakle naši su rezultati sukladni podacima iz literature koji pokazuju nedostatak povezanosti *COMT* rs4680 polimorfizma i ADHD-a.

Podatci o utjecaju *COMT* rs4680 polimorfizma na razvoj depresije nisu sukladni: postoji istraživanje koje je pokazalo da *COMT* rs4680 G alel predstavlja rizik za depresivni poremećaj s ranim početkom (Massat i sur., 2005), a druge studije otkrivaju da je A alel odgovoran za depresiju koji nastupa u odrasloj dobi (Ohara i sur., 1998). Većina studija (uključujući meta-analizu) nije utvrdila vezu između polimorfizma *COMT* rs4680 i depresije (Baune i sur., 2008; Garriock i sur., 2006; Huuhka i sur., 2008; Jabbi i sur., 2007; Lopez-Leon i sur., 2008; Massat i sur., 2005) niti sa simptomima depresije određenim skalama za depresiju (Anttila i sur., 2008; Baekken i sur., 2008; Illi i sur., 2010; Wray i sur., 2008). Stoga se čini da nije vjerojatno da postoji izravna veza između *COMT* rs4680 polimorfizma i osjetljivosti za razvoj depresije. Glavni zbunjujući ili posredni čimbenik u etiologiji depresije je stres. Pokazano je da je A alel je povezan s endokrinim sustavom i subjektivnim odgovor na stres u zdravih kontrolnih ispitanika (Jabbi i sur., 2007) i s nastupom poremećaja raspoloženja nakon izlaganja neželjenim događajima (Mandelli i sur., 2007). Ova otkrića upućuju da bi A alel mogao biti uključen u razvoj depresije utječući na reaktivnost na stres. S druge strane, druga studija nije potvrdila te pretpostavke (Seib i sur., 2016). Moguće je da polimorfizam *COMT* rs4680 igra ulogu u osjetljivosti na razvoj depresije (Opmeer i sur., 2010), iako postoje i studije koje nisu potvrdile tu povezanost (Hess i sur., 2009).

S druge strane, A alel obzirom na *COMT* rs4680 polimorfizam je povezan sa suicidalnim ponašanjem u odraslih ispitanika s alkoholizmom (Nedić i sur., 2011) i određenim manifestacijama shizofrenije (Šagud i sur., 2010), no kod žrtava suicida je utvrđeno da A alel ima protektivni učinak kod izvršenja suicida (Pivac i sur., 2011). Sukladno tim nalazima, kod odraslih finskih i američkih bolesnika sa shizofrenijom i shizoafektivnim poremećajem, A alel je također bio povezan sa suicidalnim pokušajima (Nolan i sur., 2000).

Sukladno našim rezultatima o nedostatku povezanosti *COMT* rs4680 polimorfizma i psihotičnog poremećaja u mladeži, taj polimorfizam nije bio povezan sa shizofrenijom u odraslih hrvatskih bolesnika sa shizofrenijom (Nikolac i sur., 2013), u odraslih kineskih bolesnika (Liou i sur., 2001; Hong i sur., 2008) ili u odraslih korejskih ispitanika (Koh i sur., 2012).

Pretpostavlja se da je *COMT* rs4680 polimorfizam uključen u emocionalnu kontrolu i reakcije amigdale s povezanim učinkom na anksioznost i depresiju (Domschke i Dannlowski, 2010; Scharinger i sur., 2010). Neki podatci iz literature upućuju na povezanost *COMT* rs4680 poliorfizma i to AG genotipa s velikim depresivnim

poremećajem (Shen i sur., 2014), dok druge studije tu povezanost nisu utvrdile (Bækken i sur., 2008). Slično našim rezultatima u mladeži, *COMT* rs4680 polimorfizam nije bio značajno povezan s depresijom i anksioznosti i nije pronađena čvrsta povezanost na velikom broju ispitanika odrasle bijele populacije (Bækken i sur., 2008). Sukladno tome, He i sur. (2020) nisu pronašli značajnu povezanost u polimorfizma *COMT* rs4680 i generaliziranog anksioznog poremećaja, niti je bilo povezanosti sa spolom, te su zaključili da *COMT* rs4680 polimorfizam nije povezan s generaliziranim anksioznim poremećajem ili spolom kod pacijenata s generaliziranim anksioznim poremećajem. Postoje i suprotni nalazi pa je tako utvrđeno da je A alel povezan s ranjivošću i simptomima generaliziranog anksioznog poremećaja (Baumann i sur., 2013). No s druge strane, druge studije nisu utvrdile korelaciju između polimorfizma *COMT* rs4680 i generaliziranog anksioznog poremećaja (Duncan i sur., 2018; Chang i sur., 2019).

U našoj studiji polimorfizam *DBH* rs1611115 nije bio značajno povezan s ADHD-om, psihotičnim, anksioznim i depresivnim poremećajima i poremećajima u prehrani kod svih ispitanika. Taj je nalaz sukladan prijašnjim rezultatima na hrvatskim mladim ispitanicima gdje *DBH* rs1611115 polimorfizam nije bio povezan s ADHD-om (Nikolac Perkovic i sur., 2014). Međutim, pronađena je povezanost tog polimorfizma s nekim aspektima kognicije kao što su reakcijsko vrijeme za prepoznavanje slogova i fonološka svijest u 3357 ispitanika s ADHD-om i disleksijom (Sánchez-Morán i sur., 2018). *DBH* rs1611115 polimorfizam nije bio povezan s ADHD-om (Bhaduri i Mukhopadhyay, 2006; Sánchez-Morán i sur., 2018; Tong i sur., 2015). Suprotno našim podacima, u kineskih ispitanika polimorfizam *DBH* rs1611115 polimorfizam bio je značajno povezan s ADHD, posebice ako je bio komorbidan s disruptivnim poremećajem osobnosti (Zhang i sur., 2005). Naime, pokazano je da je u tih kineskih ispitanika koji su razvili ADHD i disruptivni poremećaj češće prisutan T alel obzirom na *DBH* rs1611115 polimorfizam, dok je u ispitanika koji su razvili samo ADHD bio češće prisutan C alel (Zhang i sur., 2005). Oba poremećaja su važna jer mogu predstavljati povećani rizik za razvoj agresije, antisocijalnog poremećaja osobnosti, zloporabe psihoaktivnih tvari, i poremećaje socijalne adaptacije u odrasloj dobi. U odraslih osoba utvrđena je i povezanost *DBH* rs1611115 polimorfizma s ADHD-om (Hess i sur., 2009). Kod kineskih nuklearnih obitelji (Zhang i sur., 2005) te korejske djece s ADHD-om (Kwon i Lim, 2013), *DBH* rs1611115 polimorfizam je bio povezan s ADHD-om. Prisutnost TT genotipa *DBH* rs1611115 polimorfizma bila je češća kod odraslih osoba s ADHD-om a taj je genotip bio također povezan s impulzivnim crtama osobnosti, impulzivnošću, agresivnošću i srodnim poremećajima (Hess i sur., 2009).

Pokazano je da polimorfizmi gena *DBH* (*DBH* rs1611115, rs1108580 i rs2519152) imaju ulogu u etiologiji ADHD-a u populaciji u istočnoj Indiji (Bhaduri i sur., 2010). *DBH* rs1611115 polimorfizam je povezan s ometajućim ponašanjem (Zhang i sur., 2005). Budući da taj polimorfizam značajno utječe na aktivnost dopamin-beta hidroksilaze u plazmi (Zabetian i sur., 2001), varijacija u aktivnosti dopamin-beta hidroksilaze u plazmi također se povezuje s poremećajem ponašanja (Rogeness i sur., 1982) i asocijalnim ponašanjem (Gabel i sur., 1995), iako navedeni nalazi nisu jednoznačni (Kuperman i sur., 1988).

U našoj studiji *DBH* rs1611115 polimorfizam nije bio povezan s anksioznim i depresivnim poremećajima. I u odraslih ispitanika polimorfizam *DBH* rs1611115 također nije bio povezan s patofiziologijom depresivnih poremećaja ili poremećaja osobnosti (Hess i sur., 2009). Nije utvrđena povezanost tog polimorfizma s depresijom (Preuss i su., 2013) ili s depresijom i dimenzijama temperamenta u ovisnika o alkoholu (Freire i sur., 2005). Sukladno našim rezultatima, Hess i sur. (2009) nisu zamijetili razlike u distribuciji CC, CT i TT genotipova obzirom na *DBH* rs1611115 polimorfizam između pacijenata s afektivnim poremećajima i zdravih kontrolnih ispitanika, niti su utvrdili razlike kada su pacijente podijelili na unipolarne i bipolarne depresivne ispitanike u odnosu na kontrolnu skupinu. I druge studije istih autora (Hess i sur., 2009) i drugih autora (Fahndrich i sur., 1982; Levitt i sur., 1976; Mathew i sur., 1981; Matuzas i sur., 1982; Roy i Brockington, 1987) nisu pokazale povezanost između *DBH* rs1611115 polimorfizma i afektivnih poremećaja.

Iako postoje podatci o sniženoj aktivnosti dopamin beta hidroksilaze u plazmi bolesnika s psihotičnom depresijom (Mod i sur., 1986; Sapru i sur. 1989; Meyers i sur. 1999; Cubells i sur. 2002) i posebno kod ispitanika s bipolarnim afektivnim poremećajem (Strandman i sur., 1978; Puzynski i sur., 1983; Sofuoglu i sur., 1995), koja bi mogla biti povezana s prisustvom TT genotipa obzirom na *DBH* rs1611115 polimorfizam (Mustapic i sur., 2007), nije pronađena povezanost između *DBH* rs1611115 polimorfizma i psihotičnih simptoma kod bolesnika s depresijom (Cubells i sur., 2002) ili ispitanika s PTSP-om (Mustapic i sur., 2007). Slično tim nalazima, i našim nalazima na djeci, nije utvrđena povezanost *DBH* rs1611115 polimorfizma i shizofrenije (Sun i sur., 2018). Postoje i suprotni podatci o povezanosti *DBH* rs1611115 polimorfizma i simptoma shizofrenije u odraslim osobama (Punchaichira i sur., 2020).

Nasuprot nalazima o nedostatku povezanosti *COMT* rs4680 i *DBH* rs1611115 polimorfizama s poremećajima u ponašanju, ADHD-om, psihotičnim, anksioznim i depresivnim poremećajima, i poremećajima u prehrani, polimorfizam *MAOB* rs1799836 je bio značajno povezan s tipom poremećaja od kojeg su ispitanici bolovali kod svih ispitanika,

te posebice kod ženskih ispitanica. Naime, djevojke koje su bolovale od ADHD-a, imale su češće prisutan A alel obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam, a s druge strane A alel je u djevojaka bio značajno manje zastupljen kod psihotičnog poremećaja i anksioznih i depresivnih poremećaja u odnosu na G alel.

Podatci iz literature nisu jednoznačni pa je tako utvrđeno da postoji povezanost polimorfizama *MAOB* gena (2276C> T i 2327C> T u eksonu 15, rs1799836 u intronu 13 i rs1040399 u 3'-UTR) s ADHD-om i to na 468 kineskih muških i 80 ženskih ispitanika (Li i sur., 2008). S druge strane, Jiang i sur. (2001) nisu potvrdili tu povezanost. Suprotno našim rezultatima, Domschke i sur. (2005) nisu utvrdili povezanost polimorfizma *MAOB* rs1799836 s ADHD-om u istraživanju na irskim obiteljima.

Češća zastupljenost G alela u odnosu na A alel *MAOB* rs1799836 polimorfizma u djevojaka s psihotičnim poremećajem je sukladna studiji na kineskim ispitanicima sa shizofrenijom gdje su svi ispitanici češće imali taj alel, no haplotipska analiza rs6323T-rs1799836G je utvrdila značajnu povezanost sa shizofrenijom samo u ženskih bolesnica (Wei i sur., 2011). S druge strane u turskih odraslih bolesnica nije potvrđena povezanost *MAOB* rs1799836 polimorfizma i shizofrenije u ženskih ispitanica (Pehlivan i sur., 2018).

U našoj studiji u djevojaka je G alel obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam bio značajno više zastupljen kod anksioznih i depresivnih poremećaja u odnosu na A alel. U odraslih ispitanika, kod anksioznih odnosno stresom izazvanih poremećaja nije utvrđena povezanost *MAOB* rs1799836 polimorfizma u etnički homogenih veterana s PTSP-om (Pivac i sur., 2007).

Budući da MAO-B razgrađuje dopamin i pri tom procesu oslobađa reaktivne kisikove vrste, može doći do oksidativnog stresa i apoptoze u neuronima strijatuma i substancije nigre povezane s prisutnošću A alela *MAOB* rs1799836 polimorfizma. Može se pretpostaviti da A alel izaziva više oksidativne štete i dovodi do stanične smrti a to doprinosi određenim psihopatologijama i povećanom riziku za određene poremećaje.

6.11. Polimorfizmi *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 te *MAOB* rs1799836 i komponente agresije

Budući da je agresija vrlo komplicirani entitet, istražena je povezanost između polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 te *MAOB* rs1799836 s komponentama agresije određene skalom OAS i domenama verbalne agresije, fizičke agresije prema sebi, fizičke agresije prema stvarima ili drugim osobama. Kod svih ispitanika (muških i ženskih

zajedno) nije pronađena značajna povezanost između polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 te *MAOB* rs1799836 s ukupnim brojem bodova na ljestvici OAS ili s domenama verbalne agresije, fizičke agresije prema sebi, stvarima ili drugim osobama. Također, kada su uključeni samo muški ispitanici, izostala je značajna povezanost između polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 te *MAOB* rs1799836 s ukupnim brojem bodova na ljestvici OAS ili s domenama verbalne agresije, fizičke agresije prema sebi, stvarima ili drugim osobama.

Međutim, u ženskih ispitanica utvrđena je značajna povezanost polimorfizma *DBH* rs1611115 i broja bodova na skali OAS za verbalnu agresiju, jer su nositeljice CT heterozigotnog genotipa imale značajno viši broj bodova od nositeljica CC genotipa obzirom na polimorfizam *DBH* rs1611115. Taj je nalaz za sada jedinstven jer nema sličnih nalaza u literaturi. Postoje samo podatci u zdravih odraslih nekliničkih mađarskih ispitanika bez podjele po spolu gdje *DBH* rs1611115 polimorfizam nije bio povezan s razinom agresije (Banlaki i sur., 2015). S druge strane, sukladno našim nalazima, u uzorku odraslih muških i ženskih ispitanika koji nisu bili podijeljeni po spolu, s miješanim poremećajem osobnosti, prisustvo jednog ili dva T alela je bilo povezano s agresijom, psihotičnim, paranoidnim, shizoidnim i shizotipnim poremećajima (Hess i sur., 2009). Uz to je pronađeno da se T alel češće pronalazi u djece s s ADHD-om komorbidnim s disruptivnim poremećajem osobnosti (Zhang i sur., 2005). Također je primijećeno da je T alel češće prisutan kod kombiniranog tipa ADHD prema hiperaktivnom ili nepažljivom podtipu ADHD-a (Zhang i sur., 2005). Naši rezultati i drugi iz literature upućuju na povezanost *DBH* rs1611115 polimorfizma i agresije u ženskih ispitanica.

Polimorfizmi *COMT* rs4680 i *MAOB* rs1799836 nisu bili značajno povezani s ukupnim brojem bodova na ljestvici OAS ili s domenama fizičke agresije prema sebi, stvarima ili drugim osobama kod svih ispitanika ili kada su ispitanici podijeljeni prema spolu na muške i ženske ispitanike. Suprotno tim nalazima, *COMT* rs4680 polimorfizam i to AA genotip je bio povezan s agresijom određenom skalom OAS u istočno azijskih ispitanika (Han i sur., 2004). Naime taj je genotip bio povezan s bodovima na skali za fizičku agresiju prema drugim ljudima, a to je potvrđeno samo u muškim ispitanicima u prvoj psihotičnoj epizodi (Han i sur., 2006). Kod bolesnika sa shizofrenijom nosioci AA genotipa su pokazali veći broj bodova na skali OAS od nositelja GG genotipa (Tosato i sur., 2011), dok postoje i suprotni rezultati pa homozigoti GG europskog porijekla sa shizofrenijom imaju jače izraženo agresivno ponašanje određeno skalom OAS od nosioca GA ili AA genotipa (Jones i sur., 2001).

Istražena je moguća povezanost polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 s anksioznim i depresivnim simptomima procijenjenim pomoću ljestvice BAI odnosno BDI kod svih ispitanika s agresijom, te posebno kod muških i ženskih ispitanika. Polimorfizmi *COMT* rs4680 i *DBH* rs1611115 nisu bili značajno povezani s anksioznim simptomima kod svih ispitanika zajedno ili kod ispitanika podijeljenih po spolu. Suprotno tom nalazu, utvrđeno je da je polimorfizam *MAOB* rs1799836 bio značajno povezan s težinom anksioznih simptoma kod svih ispitanika i taj je nalaz potvrđen i kod mladića i kod djevojaka. Naime, u mladića i djevojaka s blagom anksioznošću, A alel je bio značajno učestaliji nego G alel. S druge strane, u djevojaka i mladića s umjerenim stupnjem anksioznosti, nosioci G alela bili su značajno više zastupljeni u odnosu na nosioce A alela obzirom na polimorfizam *MAOB* rs1799836.

U našoj studiji istraživani polimorfizmi (*COMT* rs4680, *DBH* rs1611115) nisu bili značajno povezani s depresivnim simptomima kod agresivnih ispitanika. Naime nisu utvrđene značajne razlike u raspodjeli pojedinih genotipova i alela s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680 i *DBH* rs1611115 između skupina s različitim stupnjem depresije, kod analize svih ispitanika bez podjele po spolu odnosno pri analizi muških i ženskih ispitanika posebno.

Iako se inače u odraslih *COMT* rs4680 polimorfizam povezuje s agresijom i suicidalnošću (Rujescu i sur., 2003; Han i sur., 2004; Volavka i sur., 2004) ali i održavanjem pažnje, odgovorom na stres i modeliranjem ponašanja (Akil i sur., 2003; Bilder i sur., 2004; Nolan i sur., 2004), u našoj studiji *COMT* rs4680 polimorfizam nije bilo povezan s depresivnim simptomima kod agresivnih ispitanika. Nasuprot tom nalazu, u studiji koja je uključila ispitanike smještene u popravnim domovima je polimorfizam *COMT* rs4680 bio povezan s brojem bodova na dijelu OAS ljestvice koja se odnosi na fizičku agresiju prema predmetima (Podobnik, 2017). Zapaženo je da je *COMT* rs4680 polimorfizam povezan s agresijom (Bilder i sur., 2004), homicidnim ponašanjem u shizofrenih bolesnika (Kotler i sur., 1999), i agresivnim ponašanjem u pacijenata s psihotičnim poremećajima (Volavka i sur., 2004).

Glede *DBH* rs1611115 polimorfizma, za razliku od naših rezultata postoji povezanost emocionalnim poremećajima s antisocijalnim, graničnim, histrionskim i narcisoidnim poremećajima osobnosti te s anksioznim poremećajem s izbjegavajućim i prisilno obuzetim poremećajima osobnosti (Hess i sur., 2009).

U našoj je studiji težina anksioznih simptoma bila značajno povezana s *MAOB* rs1799836 polimorfizmom. To je utvrđeno u svih ispitanika i posebno kod mladića i kod

djevojaka. Naime, u mladića i djevojaka s blagom anksioznošću, A alel je bio značajno učestaliji nego G alel. S druge strane, u djevojaka i mladića s umjerenim stupnjem anksioznosti, nosioci G alela bili su značajno više zastupljeni u odnosu na nosioce A alela obzirom na polimorfizam *MAOB* rs1799836. U skladu s našim nalazima, *MAOB* rs1799836 polimorfizam je bio značajno povezan s nižim rezultatima negativne emocionalnosti u zdravih ispitanika, a haplotipski blok (GACG formiran od rs1799836, rs10521432, rs6651806 i rs590551) je bio povezan s crtama ličnosti i negativnim afektom (Dlugos i sur., 2009). Utvrđena je značajna povezanost između *MAOB* rs1799836 polimorfizma i to GG genotipa i težine negativnih simptoma u ženskih shizofrenih bolesnica (Camerana i sur., 2012). S druge strane, u hrvatskih ispitanica sa shizofrenijom nije bilo korelacije ili povezanosti *MAOB* rs1799836 polimorfizma i negativnih i depresivnih simptoma (Madzarac i sur., 2021).

Razlike u dijagnostičkim kategorijama, skalama za određivanje anksioznosti, dobi i spolu mogu objasniti te razlike u rezultatima.

Te razlike upućuju da iako odabrani polimorfizmi nisu jako čvrsto i značajno povezani s dijagnostičkim entitetima, što je očekivano jer za utvrditi takvu povezanost treba koristiti veliki broj ispitanika u multicentričkim studijama, postoje razlike između prisustva određenih genotipova i njihove povezanosti s endofenotipovima. Takvi rezultati predstavljaju dodanu vrijednost istraživanjima pojedinih karakteristika ili fenotipova i mogu doprinijeti identifikaciji određenih rizičnih genotipova koji mogu biti uzrokom pojedinih patoloških ili devijantnih ponašanja ili oštećenog kognitivnog funkcioniranja (Sánchez-Morán i sur., 2018).

Naši podatci također upućuju da je u studijama koje istražuju povezanost genskih polimorfizama s različitim endofenotipovima potrebna jasna hipoteza, temeljena na znanju o neurobiološkoj podlozi odabranog fenotipa (kao što je agresija), a to je poremećaj dopaminergičkog sustava (Tunbridge i sur., 2019). Međutim, valja biti oprezan sa zaključcima jer dopaminergički sustav nije jednostavan i njegovo signaliziranje je komplicirano, provodi se kroz različite regije i putem različitih staničnih tipova i različitih puteva u mozgu te je njegova funkcija pod utjecajem i različitih drugih neurotransitorskih sustava i neuroendokrinih sustava. Prema tome, različite će genske varijante dijelova dopaminergičkog sustava različito utjecati na njegovo signaliziranje i biti različito povezane s određenim endofenotipovima (Tunbridge i sur., 2019). U ovoj studiji su izabrana tri polimorfizma koji kodiraju enzime uključene u metabolizam dopamina, a to su *COMT*, *DBH* i *MAO-B*, a jasno je dokazana funkcionalnost za dva polimorfizma (*COMT* rs4680 i

DBH rs1611115), dok za treći izabrani polimorfizam (*MAOB* rs1799836) za sada nema potpuno sukladnih rezultata o njegovoj funkcionalnosti, no pokazano je da podaci in vitro ne predviđaju sa sigurnošću rezultate dobivene u ljudima (in vivo) te se ne bi smjeli niti izravno ekstrapolirati (Tunbridge i sur., 2019).

Prednost studije jest što je uključila relativno velik broj djece i adolescenata (574 ispitanika: 350 zdravih kontrolnih ispitanika i 224 agresivnih ispitanika s psihijatrijskim poremećajima) i istražila raspodjelu *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 genotipova u agresivne i neagresivne djece. Također je prednost što je studija je uključila detaljne mjerne instrumente za određivanje agresije, depresije i anksioznosti, te kriterije MKB-10 za dijagnosticiranje mentalnih poremećaja.

S druge strane, nedostatak studije jest u manjoj skupini djece koja su bila agresivna (N=103) od toga 45 muških i 58 ženskih ispitanika.

U zaključku, u ovoj studiji utvrđena je značajna povezanost AA genotipa obzirom na *COMT* rs4680 polimorfizam i agresije u muških ispitanika, te značajna povezanost CC genotipa obzirom na polimorfizam *DBH* rs1611115 i verbalne agresije u ženskih ispitanica. Također, u ženskih ispitanica pronađena je značajna povezanost A alela obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam i ADHD-a, dok su nositeljice G alela obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam češće imale psihotične, anksiozne i depresivne poremećaje. U muških je ispitanika pronađena značajna povezanost polimorfizma *MAOB* rs1799836 s težinom anksioznih simptoma, jer je A alel bio češće prisutan u blago anksioznih ispitanika nego G alel, dok su kod umjereno anksioznih ispitanika nosioci G alela bili više zastupljeni. Nije pronađena značajna povezanost polimorfizama *COMT* rs4680 i *DBH* rs1611115 kod muških i ženskih ispitanika s poremećajima u ponašanju, hiperkinetskim poremećajem, psihotičnim poremećajem, anksioznim i depresivnim poremećajem, poremećajem u prehrani, niti bilo kakav aditivni učinak tih alela na poremećaje ponašanja.

7. ZAKLJUČCI

7. ZAKLJUČCI

- 1) Značajna povezanost utvrđena je između agresije i polimorfizma *COMT* rs4680 u dječaka i adolescenata; prisutnost AA genotipa obzirom na *COMT* rs4680 polimorfizam češće je pronađena kod agresivnih u odnosu na neagresivne muške ispitanike;
- 2) Kod muških ispitanika polimorfizmi *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 nisu bili značajno povezani s agresijom;
- 3) Kod ženskih ispitanica nije bilo značajne povezanosti između polimorfizama *COMT* rs4680 i *MAOB* rs1799836 i agresije;
- 4) U ženskih ispitanica polimorfizam *DBH* rs1611115 bio je značajno povezan s brojem bodova na skali OAS za verbalnu agresiju, jer su nositeljice CT heterozigotnog genotipa imale značajno viši broj bodova od nositeljica CC genotipa obzirom na polimorfizam *DBH* rs1611115;
- 5) Raspodjela genotipova ili alela obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680 i *DBH* rs1611115 nije bila značajno različita između muških i ženskih ispitanika s poremećajima u ponašanju, hiperkinetskim poremećajem, psihotičnim poremećajem, anksioznim i depresivnim poremećajem, poremećajem u prehrani i zdravih ispitanika;
- 6) U ženskih ispitanica polimorfizam *MAOB* rs1799836 je bio značajno povezan s hiperkinetskim poremećajem, jer su adolescentice bile češće nositeljice A alela obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam u odnosu na G alel;
- 7) U ženskih ispitanica G alel obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam je bio značajno povezan s psihotičnim i anksioznim i depresivnim poremećajima u odnosu na A alel;
- 8) Značajna povezanost pronađena je između polimorfizma *MAOB* rs1799836 s težinom anksioznih simptoma kod svih ispitanika, i kod muških i kod ženskih ispitanika, jer je A alel bio češće prisutan u blago anksioznih ispitanika nego G alel, dok su kod umjereno anksioznih ispitanika nosioci G alela bili više zastupljeni i kod mladića i kod djevojaka u odnosu na nosioce A alela.

8. LITERATURA

8. LITERATURA

Aizpitarte A, Atherton OE, Robins RW (2017) The Co-Development of Relational Aggression and Disruptive Behavior Symptoms from Late Childhood through Adolescence. *Clin Psychol Sci* 5: 866-873

Akil M, Kolachana BS, Rothmond DA, Hyde TM, Weinberger DR (2003) COMT genotype and dopamine regulation in the human brain. *J Neurosci* 23: 2008-2013

Albaugh MD, Harder VS, Althoff RR, Rettew DC, Ehli EA, Lengyel-Nelson T, Davies GE, Ayer L, Sulman J, Stanger C, Hudziak JJ (2010) COMT Val158Met genotype as a risk factor for problem behaviors in youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49: 841-849

Alberga AS, Sigal RJ, Goldfield G, Prud'homme D, Kenny GP (2012) Overweight and obese teenagers: why is adolescence a critical period? *Pediatr Obes* 7: 261-273

American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc.

Andreou D, Söderman E, Axelsson T, Sedvall GC, Terenius L, Agartz I, Jönsson EG (2014) Polymorphisms in genes implicated in dopamine, serotonin and noradrenalin metabolism suggest association with cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in psychosis. *Behav Brain Funct* 10: 26

Anttila S, Huuhka K, Huuhka M, Illi A, Rontu R, Leinonen E, Lehtimäki T (2008) Catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms predict treatment response in electroconvulsive therapy. *Pharmacogenomics* 9: 113-116

Antypa N, Giegling I, Calati R, Schneider B, Hartmann AM, Friedl M, Konte B, Lia L, De Ronchi D, Serretti A, Rujescu D (2013) MAOA and MAOB polymorphisms and anger-related traits in suicidal participants and controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263: 393-403

Archer J (2004) Sex Differences in Aggression in Real-World Settings: A Meta-Analytic Review. *Rev Gen Psychology* 8: 291-322

Archibald AB, Graber JA, Brooks-Gunn J. *Pubertal Processes and Physiological Growth in Adolescence*. U: Adams GR, Berzonsky MD (2003) *Blackwell Handbook of Adolescence*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd

Aronson E, Wilson TD, Akert RM (2002) *Social psychology*. NJ: Prentice Hall, Upper Saddle River

Asberg M (1997) Neurotransmitters and suicidal behavior: the evidence from cerebrospinal fluid studies. *Ann NY Acad Sci* 836: 158-181

Avramopoulos D, Stefanis NC, Hantoumi I, Smyrnis N, Evdokimidis I, Stefanis CN (2002) Higher scores of self reported schizotypy in healthy young males carrying the COMT high activity allele. *Mol Psychiatry* 7: 706-711

Ayano G (2016) Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures. *J Ment Disord Treat* 2: 2-5

Babarović T (2017) Relationship between Body Mass Index and Body Satisfaction in Young Adult Men. *J Appl Health Sci* 1: 37-43

Bach-Rojecky L (1998) Dopamin i dopaminergički lijekovi. *Farmaceutski glasnik* 54: 2

Baekken PM, Skorpen F, Stordal E, Zwart JA, Hagen K (2008) Depression and anxiety in relation to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype in the general population: the Nord-Trondelag Health Study (HUNT). *BMC Psychiatry* 8: 48

Baguelin-Pinaud A, Seguy C, Thilbaut F (2009) Self-mutilating behavior: a study on 30 inpatients. *Encephale* 35: 538-543

Bailey CA, Ostrov JM (2008) Differentiating forms and functions of aggression in emerging adults: Associations with hostile attribution biases and normative beliefs. *J Youth Adolescence* 37: 713-722

Balciuniene J, Emilsson L, Orelund L, Pettersson U, Jazin E (2002) Investigation of the functional effect of monoamine oxidase polymorphisms in human brain. *Hum Genet* 110: 1-7

Banlaki Z, Elek Z, Nanasi T, Szekely A, Nemoda Z, Sasvari-Szekely M, Nemoda Z, Sasvari-Szekely M, Ronai Z (2015) Polymorphism in the Serotonin Receptor 2a (HTR2A) Gene as Possible Predisposal Factor for Aggressive Traits. *PLoS ONE* 10: e0117792

Baumann C, Klauke B, Weber H, Domschke K, Zwanzger P, Pauli P, Deckert J, Reif A (2013) The interaction of early life experiences with COMT val158met affects anxiety sensitivity. *Genes Brain Behav* 12: 821-829

Baune BT, Hohoff C, Berger K, Neumann A, Mortensen S, Roehrs T, Deckert J, Arolt V, Domschke K (2008) Association of the COMT val158met variant with antidepressant treatment response in major depression. *Neuropsychopharmacology* 33: 924-932

Beauchaine TP, Gatzke-Kopp L, Mead HK (2007) Polyvagal theory and developmental psychopathology: emotion dysregulation and conduct problems from preschool to adolescence. *Biol Psychol* 74: 174-184

Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA (1988) An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychology* 56: 893-897

Beck AT, Steer RA (1993) *Beck Anxiety Inventory Manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation

Begić D (2011) *Psihopatologija*. Zagreb: Medicinska naklada

Beitchman JH, Baldassarra L, Mik H, De Luca V, King N, Bender D, Ehtesham S, Kennedy JL (2006) Serotonin transporter polymorphisms and persistent, pervasive childhood aggression. *Am J Psychiatry* 163: 1103-1115

Benjamin J, Osher Y, Kotler M., Gritsenko I, Nemanov L, Belmaker RH, Ebstein RP (2000) Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol-O-methyltransferase (COMT). *Mol Psychiatr* 5: 96-100

Berk L (2008) *Psihologija cjeloživotnog razvoja*. Jastrebarsko: Naklada Slap

Berkowitz L (1989) Affective aggression: The role of stress, pain, and negative affect. U: Green RG & Donnerstein E (ur.), *Human aggression: Theories, research, and implications for social policy*. San Diego, CA: Academic Press, 49-72

Beuming T, Kniazeff J, Bergmann ML, Shi L, Gracia L, Raniszewska K, Newman AH, Javitch JA, Weinstein H, Gether U, Loland CJ (2008) Mjesta vezanja kokaina i dopamina u transporteru dopamina se preklapaju. *Neuroznanost o prirodi* 11: 780–789

Bhaduri N, Mukhopadhyay K (2006) Lack of significant association between -1021C-->T polymorphism in the dopamine beta hydroxylase gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 402: 12-16

Bhaduri N, Sarkar K, Sinha S, Chattopadhyay A, Mukhopadhyay K (2010) Study on DBH genetic polymorphisms and plasma activity in attention deficit hyperactivity disorder patients from Eastern India. *Cell Mol Neurobiol* 30: 265-274

Bilder RM, Volovka J, Lachman HM, Grace AA (2004) The COMT polymorphism - relation to tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 29: 1943-1961

Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, Perel J, Nelson B (1996) Childhood and adolescent depression: a review of the past ten years. Part I. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 35: 1427–1439

Bonvicini C, Faraone SV, Scassellati C (2016) Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: a systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Mol Psychiatry* 21: 872–884

Borroni B, Agosti C, Archetti S, Costanzi C, Bonomi S, Ghianda D, Lenzi GL, Caimi L, Di Luca M, Padovani A (2004) Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism is associated with risk of psychosis in Alzheimer disease. *Neurosci Lett* 370: 127-129

Borroni B, Grassi M, Agosti C, Costanzi C, Archetti S, Franzoni S, Caltagirone C, Di Luca M, Caimi L, Padovani (2006) A Genetic correlates of behavioral endophenotypes in Alzheimer disease: Role of COMT, 5-HTTLPR and APOE polymorphisms. *Neurobiol Aging* 27: 1595-1603

Borroni B, Grassi M, Costanzi C, Zanetti M, Archetti S, Franzoni S, Caimi L, Padovani A (2007) Haplotypes in catechol-O-methyltransferase gene confer increased risk for psychosis in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 28: 1231-1238

Bortolato M, Shih JC (2011) Behavioral outcomes of monoamine oxidase deficiency: preclinical and clinical evidence. *Int Rev Neurobiol* 100: 13–42

Bozek T, Blazekovic A, Perkovic MN, Jercic KG, Sustar A, Smircic-Duvnjak L, Outeiro TF, Pivac N, Borovecki F (2017) The influence of dopamine-beta-hydroxylase and catechol O-methyltransferase gene polymorphism on the efficacy of insulin detemir therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 9: 97

Branje S (2008) Conflict management in mother-daughter interactions in early adolescence. *Behaviour* 145: 1627-1651

Brennan PA, Hammen C, Sylvers P, Bor W, Najman J, Lind P, Montgomery G, Smith AK (2011) Interactions between the COMT Val108/158Met polymorphism and maternal prenatal smoking predict aggressive behavior outcomes. *Biol Psychol* 87: 99-105

Breslau N, Schultz L, Peterson E (1995) Sex Differences in Depression: a Role for Preexisting Anxiety. *Psychiatry Res* 58: 1-12

Brglez E (2017) Dopamin i njegove uloge u živčanom sustavu. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; PMF, Biološki odsjek; završni rad

Briggs S (2008) *Working with Adolescents and Young Adults*. New York: Palgrave Macmillan

Broadley KJ (2010) The vascular effects of trace amines and amphetamines. *Pharmacol Ther* 125: 363-375

Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, Goyer PF, Major LF (1979) Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res* 1: 131–139

Brunner HG (1996) MAOA deficiency and abnormal behaviour: perspectives on an association. U: Bock GR, Goode JA (ur.) *Genetics of criminal and antisocial behaviour*. Chichester: Wiley, 155-167

Brunner R, Kaess M, Parzer P, Fischer G, Carli V, Hoven CW, Wasserman C, Sarchiapone M, Resch F, Apter A, Balazs J, Barzilay S, Bobes J, Corcoran P, Cosmann D, Haring C, Iosuec M, Kahn J-P, Keeley H, Meszaros G, Nemes B, Podlogar T, Postuvan V, Saiz PA, Sisask M, Tubiana A, Varnick A, Wasseman D (2014) Life time prevalence and psychosocial correlates of adolescent direct self-injurious behavior: a comparative study of findings in 11 European countries. *J Child Psychol Psychiatry* 55: 337-348

Burchett SA and Hicks TP (2006) The mysterious trace amines: Protean neuromodulators of synaptic transmission in mammalian brain. *Prog Neurobiol* 79: 223-246

Burt SA, Donnellan MB (2009) Development and validation of the subtypes of antisocial behavior questionnaire. *Aggress Behav* 35: 376-398

Burt SA, Mikolajewski AJ (2008) Preliminary evidence that specific candidate genes are associated with adolescent-onset antisocial behavior. *Aggress Behav* 34: 437-445

Burton L, Hafetz J, Henninger D (2007) Gender differences in relational and physical aggression. *Soc Behav Personality* 35: 41-50

- Bushman BJ, Buameister RF, Phillips CM (2001) Do people aggress to improve their mood? Catharsis beliefs affect regulation opportunity, and aggressive responding. *J Person Soc Psychology* 81: 17-32
- Buss AH, Perry M (1992) The Aggression Questionnaire. *J Person Soc Psychology* 63: 452-459
- Cadoret RJ, Langbehn D, Caspers K, Troughton EP, Yucuis R, Sandhu HK, Philibert R (2003) Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. *Compr Psychiatry* 44: 88–101
- Calati R, Porcelli S, Giegling I, Hartmann AM, Moller HJ, De Ronchi D, Serretti A, Rujescu D (2011) Catechol-o-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review, meta-analysis and association study. *J Psychiatr Res* 45: 309-321
- Camarena B, Fresán A, Aguilar A, Escamilla R, Saracco R, Palacios J, Tovilla A, Nicolini H (2012) Monoamine Oxidase A and B Gene Polymorphisms and Negative and Positive Symptoms in Schizophrenia. *Int Scholarly Res Notices* 2012: ID 852949
- Carlsson A (1959) The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev* 11: 490-493
- Carlsson A, Lindqvist M (1963) Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 20: 140-144
- Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T (1957) 3,4-dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 180: 1200
- Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T, Waldeck B (1958) On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science* 127: 471
- Carroll R, Metcalfe C, Gunnell D (2014) Hospital Presenting Self-Harm and Risk of Fatal and Non-Fatal Repetition: Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One* 9:e89944
- Caspi A, Langley K, Milne B, Moffitt TE, O'Donovan M, Owen MJ, Polo Tomas M, Poulton R, Rutter M, Taylor A, Williams B, Thapar A (2008) A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 65: 203-210
- Chakraborti B, Verma D, Karmakar A, Jaiswal P, Sanyal A, Paul D, Sinha S, Singh AS, Guhathakurta S, Roychowdhury A, Panda CK, Ghosh S, Mohanakumar KP, Mukhopadhyay K, Rajamma U (2016) Genetic variants of MAOB affect serotonin level and specific behavioral attributes to increase autism spectrum disorder (ASD) susceptibility in males. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 71: 123-136

Chang HA, Fang WH, Wan FJ, Tzeng NS, Liu YP, Shyu JF, Huang SY, Chang TC, Chang CC (2019) Age-specific associations among functional COMT Val¹⁵⁸Met polymorphism, resting parasympathetic nervous control and generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 106: 57-64

Cheuk DKL, Wong V (2006) Meta-analysis of Association Between a Catechol-O-Methyltransferase Gene Polymorphism and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Genet* 36: 651–659

Chung JE, Song G, Kim K, Yee J, Kim JH, Lee KE, Gwank HS (2019) Association between anxiety and aggression in adolescents: a cross-sectional study. *BMC Pediatr* 19: 115

Coccaro EF, Kavoussi RJ, Sheline YI, Berman ME, Csernansky JG (1997) Impulsive aggression in personality disorder correlates with platelet 5-HT_{2A} receptor binding. *Neuropsychopharmacology* 16: 211-216

Coccaro EF, Lawrance T, Trestman R, Gabriel S, Klar HM, Siever LJ (1991) Growth hormone responses to intravenous clonidine challenge correlate with behavioral irritability in psychiatric patients and healthy volunteers. *Psychiatry Res* 39: 129-139

Cook EH Jr, Stein MA, Ellison T, Unis AS, Leventhal BL (1995) Attention deficit hyperactivity disorder and whole-blood serotonin levels: effects of comorbidity. *Psychiatry Res* 57: 13-20

Creese I, Burt DR, Snyder SH (1976) Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 192: 481-483

Csorba J, Dinya E, Plener P, Nagy E, Pali E (2009) Clinical diagnoses, characteristics of risk behaviour, differences between suicidal and non-suicidal subgroups of Hungarian adolescent outpatients practising self-injury. *Eur Child Adolescent Psychiatry* 19: 309-320

Cubells JF, Kranzler HR, Cance-Katz E, Anderson GM, Malison RT, Price LH, Gelernter J (2000) A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoia. *Mol Psychiatry* 5: 56-63

Cubells JF, Price LH, Meyers BS, Anderson GM, Zabetian CP, Alexopoulos GS, Nelson JC, Sanacora G, Kirwin P, Carpenter L, Malison RT, Gelernter J (2002) Genotype-controlled analysis of plasma dopamine beta-hydroxylase activity in psychotic unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 51: 358–364

Cubells JF, Zabetian CP (2004) Human genetics of plasma dopamine beta-hydroxylase activity: Applications to research in psychiatry and neurology. *Psychopharmacology* 174: 463-476

Dabbs JM, Dabbs MG (2000) *Heroes, rogues, and lovers: Testosterone and behavior.* McGraw-Hill

DeYoung CG, Getchell M, Koposov RA, Yrigollen CM, Haeffel GJ, af Klinteberg B, Orelan L, Ruchkin VV, Pakstis AJ, Grigorenko EL (2010) Variation in the catechol-O-methyltransferase Val 158 Met polymorphism associated with conduct disorder and ADHD symptoms, among adolescent male delinquents. *Psychiatr Genet* 20: 20-24

Degmečić D (2008) Nasilje u osječkim srednjoškolaca. Osijek: Doktorska disertacija, Medicinski fakultet

Dixon RA, DeCarlo CA, MacDonald SWS, Vergote D, Jhamandas J, Westaway D (2014) APOE and COMT polymorphisms are complementary biomarkers of status, stability, and transitions in normal aging and early mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci* 6: 236

Dlugos AM, Palmer AA, de Wit H (2009) Negative emotionality: monoamine oxidase B gene variants modulate personality traits in healthy humans. *J Neural Transm* 116: 132

Dobewall H, Saarinen A, Lyytikäinen LP, Keltikangas-Järvinen L, Lehtimäki T, Hintsanen M (2021) Functional Polymorphisms in Oxytocin and Dopamine Pathway Genes and the Development of Dispositional Compassion Over Time: The Young Finns Study. *Front Psychol* 12: 576346

Dodig-Ćurković K (2010) Učestalost različitih oblika autodestruktivnih i heterodestruktivnih oblika ponašanja kod adolescenata i njihova karakteristična obilježja. Zagreb: Doktorska disertacija, Medicinski fakultet

Dollard J, Doob LW, Miller NE, Mowrer OH, Sears RR (1939) Frustration and aggression. New Haven: Yale University Press

Domschke K, Dannlowski U (2010) Imaging genetics of anxiety disorders. *Neuroimage* 53: 822-831

Domschke K, Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Mullins C, O'Sullivan R, Freitag C, Becker T, Conroy J, Fitzgerald M, Gill M, Hawi Z (2005) Association analysis of the monoamine oxidase A and B genes with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in an Irish sample: Preferential transmission of the MAO-A 941G allele to affected children. *Am J Med Genet* 134B: 110-114

Duncan LE, Ratanatharathorn A, Aiello AE, Almlı LM, Amstadter AB, Ashley-Koch AE, Baker DG, Beckham JC, Bierut LJ, Bisson J, Bradley B, Chen CY, Dalvie S, Farrer LA, Galea S, Garrett ME, Gelernter JE, Guffanti G, Hauser MA, Johnson EO, Kessler RC, Kimbrel NA, King A, Koen N, Kranzler HR, Logue MW, Maihofer AX, Martin AR, Miller MW, Morey RA, Nugent NR, Rice JP, Ripke S, Roberts AL, Saccone NL, Smoller JW, Stein DJ, Stein MB, Sumner JA, Uddin M, Ursano RJ, Wildman DE, Yehuda R, Zhao H, Daly MJ, Liberzon I, Ressler KJ, Nievergelt CM, Koenen KC (2018) Largest GWAS of PTSD (N=20 070) yields genetic overlap with schizophrenia and sex differences in heritability. *Mol Psychiatry* 23: 666-673

Dutta SE, Gupta S, Raju MSVK, Kumar A, Pawar A (2017) Platelet Serotonin Level and Impulsivity in Human Self-destructive Behavior: A Biological and Psychological Study. *J Neurosci Rural Pract* 8: 199-203

Ehringer H, Hornykiewicz O (1960) Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des Extrapyramidalen Systems. *Klin Wochenschr* 38: 1236-1239

Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I, Nemanov L, Ebstein R (1999) 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 Neuropsychiatr Genet* 88: 497–502

Erceg I (2015) Sociokulturalni čimbenici nezadovoljstva tijekom u adolescenciji. *Ljetopis socijalnog rada* 22: 465-488

Ercegović N, Paradžik Lj, Boričević Maršanić V, Marčinko D (2018) Nesuicidalno samoozljeđivanje i razvoj identiteta kod adolescenata. *Socijalna psihijatrija* 46: 457-470

Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Cohen RM (1997) Low medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children. *Lancet* 350: 638-639

Fahndrich E, Muller-Oerlinghausen B, Coper H (1982) Longitudinal assessment of MAO-, COMT-, and DBH- activity in patients with bipolar depression. *Int Pharmacopsychiatry* 17: 8–17

Folnegović Šmalc V (ur.) (1999) MKB – 10 - Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja - klinički opisi i dijagnostičke smjernice, deseta revizija. Zagreb: Medicinska naklada

Forero DA, Benítez B, Arboleda G, Yunis JJ, Pardo R, Arboleda H (2006) Analysis of functional polymorphisms in three synaptic plasticity-related genes (BDNF, COMT and UCHL1) in Alzheimer's disease in Colombia. *Neurosci Res* 55: 334-341

Forrest S, Eatough V, Shevlin M (2005) Measuring adult indirect aggression: The development and psychometric assessment of the indirect aggression scales. *Aggress Behav* 31: 84-97

Freire MT, Hutz MH, Bau CH (2005) The DBH - 1021 C/T polymorphism is not associated with alcoholism but possibly with patients' exposure to life events. *J Neural Transm* 112: 1269–1274

Gabel S, Stadler J, Bjorn J, Shindlecker R, Bowden CL (1995) Homovanillic acid and dopamine-b-hydroxylase in male youth: Relationships with paternal substance abuse and antisocial behavior. *Am J Drug Alcohol Abuse* 21: 363–378

Gabriele S, Sacco R, Persico AM (2014) Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacology*: 24: 919–929

Garpenstrand H, Ekblom J, Forslund K, Rylander G, Oreland L (2000) Platelet monoamine oxidase activity is related to MAOB intron 13 genotype. *J Neural Transm* 107: 523–530

Garriock HA, Delgado P, Kling MA, Carpenter LL, Burke M, Burke WJ, Schwartz T, Marangell LB, Husain M, Erickson RP, Moreno FA (2006) Number of risk genotypes is a risk factor for major depressive disorder: a case control study. *Behav Brain Funct* 2: 24

Georgiev AV, Klimczuk Amanda CE, Traficante DM, Maestripieri D (2013) When violence pays: A cost benefit analysis of aggressive behaviour in animals and humans. *Evol Psychol* 11: 678-699

Gilbert P (1992) *Depression: The Evolution of Powerlessness*. New York, London: The Guilford Press

Giurgiuca A, Schipor S, Caragheorgheopol A, Crasan A, Postolache E, Tudose C, Prelipceanu D, Cozman D (2016) Platelet serotonin as biomarker for assessing suicidal behaviour in patients with bipolar disorder. *Acta Endocrinol* 12: 275-281

Gluckman P, Hanson M (2007) Evolution, development and timing. *Trends Endocrin Metab* 17: 7-12

Goldberg TE, Maltz A, Bow JN, Karson CN, Leleszi JP (1987) Blink rate abnormalities in autistic and mentally retarded children: relationship to dopaminergic activity. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 26: 336-338

Gong P, Liu J, Li S, and Zhou X (2014) Dopamine beta-hydroxylase gene modulates individuals' empathic ability. *Soc Cogn Affect Neurosci* 9: 1341–1345

Gonzalez-Lopez E, Vrana KE (2020) Dopamine beta-hydroxylase and its genetic variants in human health and disease. *J Neurochem* 152: 157-181

Goodman R, Scott S (2012) *Child and Adolescent Psychiatry, First Edition*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd

Gottfredson MR, Hirschi T (1990) *A general theory of crime*. Stanford University Press

Goveas JS (2004) Platelet serotonin content correlates inversely with life history of aggression in personality-disordered subjects. *Psychiatry Res* 126: 23-32

Gowers S (2005) Development in adolescence. *Psychiatry* 4: 6-9

Grandy DK, Miller GM, Li JX (2017) TAARgeting Addiction - The Alamo Bears Witness to Another Revolution: An Overview of the Plenary Symposium of the 2015 Behavior, Biology and Chemistry Conference. *Drug Alc Depend* 159: 9-16

Grgin-Lacković K. Psihologija adolescencije. U: *Adolescencija u kontekstu psiholoških teorija*. Jastrebarsko: Naklada Slap, 29-39

Grigorenko EL, De Young CG, Eastman M, Getchell M, Haefl GJ, Klinteberg Ba, Kuposov RA, Orelan L, Pakstis AJ, Ponomarev OA, Ruchkin VV, Singh JP, Yrigollen CM (2010) Aggressive behavior, related conduct problems, and variation in genes affecting dopamine turnover. *Aggress Behav* 36: 158-176

- Groschwitz R, Plener P, Kaess M, Schumacher T, Stoehr R, Boege I (2015) The situation of former adolescent self-injurers as young adults: a follow-up study. *BMC Psychiatry* 15: 160
- Grunbaum JA, Kann L, Kinchen S, Ross J, Hawkins J, Lowry R, Harris WA, McManus T, Chyen D, Collins J (2004) Youth risk behavior surveillance - United States, 2003. *MMWR Surveill Summ* 53: 1-96 Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 53: 536
- Gu Y, Yun L, Tian Y, Hu Z (2009) Association between COMT gene and Chinese male schizophrenic patients with violent behavior. *Med Sci Monit* 5: CR484-489
- Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P (2001) BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature* 411: 86-89
- Hall GS (1904) *Adolescence: Its psychology and its relation to psychology, anthropology, sociology, sex, crime, religion and education*. New York: Appleton
- Haller J (1995) Alpha-2 adrenoceptor blockade and the response to intruder aggression in Long-Evans rats. *Physiol Behav* 58: 101-106
- Haller J (1995) Catecholamine stimulation and the response to behavioral challenge in Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav* 51: 789-794
- Haller J, Barna I, Kovacs JL (1994) Alpha-2 adrenoceptor blockade, pituitary hormones and agonistic interactions in rats. *Psychopharmacology* 115: 478-484
- Haller J, Makara G, Kruk MR (1998) Catecholaminergic Involvement in the control of aggression: hormones, the peripheral sympathetic, and central noradrenergic systems. *Neurosci Biobehav Rev* 22: 85-97
- Han DH, Kee BS, Min KJ, Lee YS, Na C, Park DB, Lyoo IK (2006) Effects of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on the cognitive stability and aggression in the first-onset schizophrenic patients. *Neuroreport* 17: 95-99
- Han DH, Park DB, Na C, Kee BS, Lee YS (2004) Association of aggressive behavior in Korean male schizophrenic patients with polymorphisms in the serotonin transporter promoter and catecholamine-O-methyltransferase genes. *Psychiatry Res* 129: 29-37
- Harro J, Merenäkk L, Nordquist N, Konstabel K, Comasco E, Orelund L (2009) Personality and the serotonin transporter gene: Associations in a longitudinal population-based study. *Biol Psychol* 81: 9-13
- Harro J, Orelund L (2016) The role of MAO in personality and drug use. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 69: 101-111
- Hawton K, Saunders KE, O'Connor RC (2012) Self-Harm and Suicide in Adolescents. *Lancet* 379: 2373-2382

He Q, Shen Z, Ren L, Wang X, Qian M, Zhu J, Shen X (2020) The association of catechol-O-methyltransferase (COMT) rs4680 polymorphisms and generalized anxiety disorder in the Chinese Han population. *Int J Clin Exp Pathology* 13: 1712-1719

Hendricks TJ, Fyodorov DV, Wegman LJ, Lelutiu NB, Pehek EA, Yamamoto B, Silver J, Weeber EJ, Sweatt JD, Deneris ES (2003) Pet-1 ETS gene plays a critical role in 5-HT neuron development and is required for normal anxiety-like and aggressive behavior. *Neuron* 37: 233-247

Hercigonja Novkovic V, Rudan V, Pivac N, Nedic G, Muck-Seler D (2009) Platelet serotonin concentration in children with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 59: 17-22

Hess C, Reif A, Strobel A, Boreatti-Hümmer A, Heine M, Lesch KP, Jacob CP (2009) A functional dopamine-beta-hydroxylase gene promoter polymorphism is associated with impulsive personality styles, but not with affective disorders. *J Neural Transm* 116: 121–130

Hill SY, Jones BL, Haas GL (2020) Suicidal ideation and aggression in childhood, genetic variation and young adult depression. *J Affect Disord* 276: 954-962

Hirata Y, Zai CC, Nowrouzi B, Beitchman JH, Kennedy JL (2013) Study of the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene with high aggression in children. *Aggress Behav* 39: 45-51

Hitrec G (1986) *Adolescencija. U: Kutanjac M. (ur). Od puberteta do zrelosti. Zagreb: Mladost*

Hong JP, Lee JS, Chung S, Jung J, Yoo HK, Chang SM, Kim CY (2008) New functional single nucleotide polymorphism (Ala72Ser) in the COMT gene is associated with aggressive behavior in male schizophrenia. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 147: 658–660

Huang B, White HR, Kosterman I, Catalano RF, Hawkins JD (2001) Developmental associations between alcohol and interpersonal aggression during adolescence. *J Res Crime Delinq* 38: 64–83

Huuhka K, Anttila S, Huuhka M, Hietala J, Huhtala H, Mononen N, Lehtimäki T, Leinonen E (2008) Dopamine 2 receptor C957T and catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphisms are associated with treatment response in electroconvulsive therapy. *Neurosci Lett* 448: 79–83

Ilišin V (2002) *Mladost, odraslost i budućnost. U: Ilišin V, Radin F. Mladi uoči trećeg milenija. Zagreb: Institut za društvena istraživanja u Zagrebu*

Illi A, Setälä-Soikkeli E, Kampman O, Viikki M, Nuolivirta T, Poutanen O, Huhtala H, Mononen N, Lehtimäki T, Leinonen E (2010) Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype, major depressive disorder and response to selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 176: 85–87

Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V (2014) MSD priručnik dijagnostike i terapije (2014) Split: Placebo doo

Jabbi M, Kema IP, van der Pompe G, te Meerman GJ, Ormel J, den Boer JA (2007) Catechol-O-methyltransferase polymorphism and susceptibility to major depressive disorder modulates psychological stress response. *Psychiatr Genet* 17: 183-193

Jeffery DA, Sava DB, Winters NC (2005) Depressive disorders in: Cheng K, Myers Kathleen M. (ur) *Child and Adolescents Psychiatry The Essentials*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins

Ji Y, Shi Z, Liu M, Liu S, Liu S, Wang J (2014) Association between the COMT Val158Met genotype and Alzheimer's disease in the Han Chinese population. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 4: 14-21

Jiang S, Xin R, Lin S, Qian Y, Tang G, Wang D, Wu X (2001) Linkage studies between attention-deficit hyperactivity disorder and the monoamine oxidase genes. *Am J Med Genet* 105: 783-788

Jiang SD, He M, Qian YP, Wang DX, Zhang Y, Li F, Tian HJ, Xin RE, Tang GM, Wu XD (2006) Genome-wide search for linkage to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on the X chromosome. *Yi Chuan* 28: 26-30

Jones G, Zammit S, Norton N, Hamshere ML, Jones SJ, Milham C, Sanders RD, McCarthy GM, Jones LA, Cardno AG, Gray M, Murphy KC, Owen MJ (2001) Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. *Br J Psychiatry* 179: 351-355

Kakinuma S, Beppu M, Sawai S, Nakayama A, Hirano S, Yamanaka Y, Yamamoto T, Masafumi C, Aisihar X, Aersilan A, Gao Y, Sato K, Sakae I, Ishige T, Nishimura M, Matsushita K, Satoh M, Nomura F, Kuwabara S, Tanaka T (2020) Monoamine oxidase B rs1799836 G allele polymorphism is a risk factor for early development of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *eNeurologicalSci* 19: 100239

Kaltiala-Heino R, Rimpelä M, Rantanen P, Rimpelä A (2000) Bullying at school-an indicator of adolescents at risk for mental disorders. *J Adolesc* 23: 661-674

Kang P, Luo L, Peng X, Wang Y (2020) Association of Val158Met polymorphism in COMT gene with attention-deficit hyperactive disorder: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 99:e23400

Kazdin AE (1989) Childhood Depression. In Mash, EJ & Barkley, RA (ur), *Treatment of Childhood Disorders*. New York: The Guilford Press 135-167

Kendler KS, Aggen SH, Patrick CJ (2013) Familial influences on conduct disorder reflect 2 genetic factors and 1 shared environmental factor. *JAMA Psychiatry* 70: 78-86

Keresteš G (2002) Dječje agresivno i prosocijalno ponašanje u kontekstu rata. Jastrebarsko: Naklada Slap

- Kessler RC, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Ustün TB (2007) Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry* 20: 359-364
- Kia-Keating BM, Glatt SJ, Tsuang MT (2007) Meta-analyses suggest association between COMT, but not HTR1B, alleles, and suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B: 1048–1053
- Kiem DT, Bartha L, Makara GB (1990) The possible role of androgenic hormones in maturation of alpha-2-adrenergic mechanisms in the rat. *J Neuroendocrinol* 2: 523-529
- Kiive E, Eensoo D, Harro M, Harro J (2002) Platelet monoamine oxidase activity in association with childhood aggressive and hyperactive behaviour: The effect of smoking? *Pers Individ Dif* 33: 355–363
- Kim YR, Jahng JW, Min SK (2009) Association between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and anger-related traits in Korean schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 59: 165-171
- Kim YR, Kim JH, Kim SJ, Lee D, Min SK (2008) Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in relation to aggressive schizophrenia in a Korean population. *Eur Neuropsychopharmacol* 18: 820–825
- Kivimäki P, Kekkonen V, Valtonen H, Tolmunen T, Honkalampi K, Tacke U, Hintikka J, Lehto SM, Laukkanen E (2014) Alcohol use among adolescents, aggressive behaviour, and internalizing problems. *J Adolesc* 37: 945-951
- Knable MB, Weinberger DR (1997) Dopamine, the prefrontal cortex and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 11: 123-131
- Knox M, King C, Hanna GL, Logan D, Ghaziuddin N (2000) Aggressive behavior in clinically depressed adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 611-618
- Kocijan-Hercigonja D i suradnici (2006) *Biološke osnove i terapija ponašanja*. Zagreb: Školska knjiga
- Koen L, Kinnear CJ, Corfield VA, Emsley RA, Jordaan E, Keyter N, Moolman-Smook JC, Stein DJ, Niehaus DJ (2004) Violence in male patients with schizophrenia: risk markers in a South African population. *Aust N Z J Psychiatry* 38: 254–259
- Koh KB, Choi EH, Lee YJ, Han M, Choi SS, Kim SW, Lee MG (2012) The relation of serotonin-related gene and COMT gene polymorphisms with criminal behavior in schizophrenic disorder. *J Clin Psychiatry* 73: 159–163
- Kohn SR, Asnis GM (2003) *Aggression in Psychiatric Disorders*. U: Mattson MP (ur) *Neurobiology of Aggression*. Contemporary Neuroscience. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-382-8_8
- Kolevzon A, Newcorn JH, Kryzak L, Chaplin W, Watner D, Hollander E, Smith CJ, Cook EH Jr, Silverman JM (2010) Relationship between whole blood serotonin and repetitive behaviors in autism. *Psychiatry Res* 175: 274-276

Kopeckova M, Paclt I, Goetz P (2006) Polymorphisms and low plasma activity of dopamine-beta-hydroxylase in ADHD children. *NeuroEndocrinol Lett* 27: 748–754

Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch IE, Grinshpoon A, Gritsenko I (1999) Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low COMT activity. *Am J Med Genet* 88: 628–633

Kovacic Petrovic Z, Nedic Erjavec G, Nikolac Perkovic M, Peraica T, Pivac N (2016) No association between the serotonin transporter linked polymorphic region polymorphism and severity of posttraumatic stress disorder symptoms in combat veterans with or without comorbid depression. *Psychiatry Res* 244: 376-381

Kovacic Z, Henigsberg N, Pivac N, Nedic G, Borovecki A (2008) Platelet serotonin concentration and suicidal behavior in combat related posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 544-551

Kroger J (2003) Identity Development During Adolescence. U: Adams GA, Berzonsky MD. (ur.). *Blackwell Handbook of Adolescence*. Blackwell Publishing, 207-221

Kuhar JM, Minneman K, Muly EC (2006) Proces sinteze katekolamina. Catecholamines. U: Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL (ur.). *Basic Neurochemistry*. London, UK: Elsevier Academic Press

Kuperman S, Kramer J, Loney J (1998) Enzyme activity and behavior in hyperactive children grown up. *Biol Psychiatry* 24: 375–383

Kušević Z, Melša M (2017) Agresivnost kod djece i adolescenata. *Socijalna psihijatrija* 45: 105-116

Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M (2009) Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol Rev* 89: 535-560

Kwon HJ, Lim MH (2013) Association Between Dopamine Beta-Hydroxylase Gene Polymorphisms and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Korean Children. *Genetic Test Mol Biomarkers* 17: 529-534

Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J (1998) Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 155: 835-837

Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM (1996) Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6: 243–250

Lacković Z (1994) Neurotransmitori u zdravlju i bolesti. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lacković-Grgin K (2006) Psihologija adolescencije. Jastrebarsko: Naklada Slap

- Lader M (1988) Beta-adrenoceptor antagonists in neuropsychiatry: an update. *J Clin Psychiatry* 49: 213-223
- LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy JL (1996) Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1: 21-24
- Lam KSL, Aman MG, Arnold LE (2006) Neurochemical correlates of autistic disorder: A review of the literature. *Res Dev Disabil* 27: 254-289
- Lang UE, Puls I, Müller DJ, Strutz-Seebohm N, Gallinat J (2007) Molecular Mechanisms of Schizophrenia. *Cell Physiol Biochem* 20: 687-702
- Lansford JE, Skinner AT, Sorbring E, Di Giunta L, Deater-Deckard K, Dodge KA, Malone PS, Oburu P, Pastorelli C, Tapanya S, Tirado LM, Zelli A, Al-Hassan SM, Alampay LP, Bacchini D, Bombi AS, Bornstein MH, Chang L (2012) Boys' and Girls' Relational and Physical Aggression in Nine Countries. *Aggress Behav* 38: 298–308
- Lansky LM, Crandall VJ, Kagan J, Baker CT (1961) Sex differences in aggression and its correlates in middle-class adolescents. *Child Development* 32: 45-58
- Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A (2003) Glutamate, Dopamine and Schizophrenia. From Pathophysiology to Treatment. *Ann NY Acad Sci* 1003: 138-158
- Leadbeater BJ, Kupermink GP, Blatt SJ, Hertzog C (1999) A multivariate model of gender differences in adolescents' internalizing and externalizing problems. *Develop Psychol* 35: 1268-1282
- Lebedina-Manzoni M (2005) Poremećaji emocija. *Dijete i društvo* 7: 76-101
- Lee JO, Hill KG, Guttmanova K, Bailey JA, Hartigan LA, Hawkins JD, Catalano RF (2012) The effects of general and alcohol-specific peer factors in adolescence on trajectories of alcohol abuse disorder symptoms from 21 to 33 years. *Drug Alcohol Depend* 121: 213-219
- Lee YH, Song GG (2014) COMT Val158Met and PPAR Pro12Ala polymorphisms and susceptibility to Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neurol Sci* 35: 643-651
- Lee YH, Song GG (2018) BDNF 196G/A and COMT Val158Met Polymorphisms and Susceptibility to ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord* 22: 872–877
- Lenders JW, Eisenhofer G, Abeling NG, Berger W, Murphy DL, Konings CH, Wagemakers LM, Kopin IJ, Karoum F, van Gennip AH, Brunner HG (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
- Lento RM, Boland H (2020) Suicide in Anxiety Disorders. In: Bui E, Charney M, Baker A (ur) *Clinical Handbook of Anxiety Disorders*. Current Clinical Psychiatry. Cham: Humana Press

- Lerner RM, Steinberg L (2004) The scientific study of adolescent development: Past, present and future. In Lerner RM & Steinberg S (Eds.), *Handbook of adolescent psychology*. John Wiley & Sons Inc, 1-12
- Lesch KP, Merschdorf U (2000) Impulsivity, aggression and serotonin: a molecular psychobiological perspective. *Behav Sci Law* 18: 581-604
- Levine MP, Smolak L (2002) Body image development in adolescence. U: Cash UTF, Pruzintsky T (ur.). *Body image: A handbook of theory, research and clinical practice*. New York: The Guilford Press
- Levitt M, Dunner DL, Mendlewicz J, Frewin DB, Lawlor W, Fleiss JL, Stallone F, Fieve RR (1976) Plasma dopamine beta hydroxylase activity in affective disorders. *Psychopharmacologia* 46: 205–210
- Levy S, Campbell MD, Shea CL, DuPont R (2018) Trends in Abstaining From Substance Use in Adolescents: 1975-2014. *Pediatrics* 142: e20173498
- Levy-Warren M (1996) *The Adolescent Journey*. Northvale, New Jersey, London: Jason Aronson Inc, 16
- Lewis M, Rudolph KD (Eds.) (2014) *Handbook of developmental psychopathology* (3rd ed.). Springer Science + Business Media
- Li J, Wang Y, Hu S, Zhou R, Yu X, Wang B, Guan L, Yang L, Feng Z (2008) The monoamine oxidase B gene exhibits significant association to ADHD. *Am J Med Gen Neuropsychiatric Genetics* 147: 370-374
- Lidberg L, Tuck JR, Åsberg M, Scalia-Tomba GP, Bertilsson L (1985) Homicide, suicide and CSF 5-HIAA. *Acta Psychiatr Scand* 71: 230-236
- Lilienfeld SO, Waldman ID (1990) The relation between childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and adult antisocial behavior reexamined: The problem of heterogeneity. *Clin Psychol Rev* 10: 699-725
- Lin CH, Chaudhuri KR, Fan JY, Ko CI, Rizos A, Chang CW, Lin HI, Wu YR (2017) Depression and Catechol-O-methyltransferase (COMT) genetic variants are associated with pain in Parkinson's disease. *Sci Rep* 7: 6306
- Linder JR, Crick NR, Collins WA (2002) Relational aggression and victimization in young adults' romantic relationships: Associations with perceptions of parent, peer, and romantic relationship quality. *Soc Development* 11: 69–86
- Linnoila VM, Virkkunen M (1992) Aggression, suicidality and serotonin. *J Clin Psychiatry* 53: 46–51
- Liou YJ, Tsai SJ, Hong CJ, Wang YC, Lai IC (2001) Association analysis of a functional catechol-o-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenic patients in Taiwan. *Neuropsychobiology* 43: 11-4

Lopez-Leon S, Janssens AC, Gonzalez-Zuloeta Ladd AM, Del-Favero J, Claes SJ, Oostra BA, van Duijn CM (2008) Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 13: 772-785

Loudin JL, Loukas A, Robinson S (2003) Relational aggression in college Students: Examining the roles of social anxiety and empathy. *Aggressive Behav* 29: 430-439

Ljubin-Golub T, Uzun S, Mimica N, Kozumplik O, Kalinic D, Kovacic Petrovic Z, Folnegovic Grosic P, Pivac N (2021) Platelet serotonin concentration and trait aggression in veterans with posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Stress*, 19:1-8

Macuka I (2007) Skala percepcije roditeljskog ponašanja – procjena valjanosti. *Suvremena psihologija* 10: 79-99

Macuka I (2012) Osobne i obiteljske odrednice emocionalne regulacije mladih adolescenata. *Psihologijske teme* 21: 61-82

Madge N, Hewitt A, Hawton K, de Wilde E, Corcoran P, Fekete S, van Heeringen K, De Leo D, Ystgaard M (2008) Deliberate selfharm within an international community sample of young people: comparative findings from the Child & Adolescent Self-harm in Europe (CASE) Study. *J Child Psychol Psychiatry* 49: 667-677

Madzarac Z, Tudor L, Sagud M, Nedic Erjavec G, Mihaljevic Peles A, Pivac N (2021) The associations between COMT and MAO-B genetic variants with negative symptoms in patients with schizophrenia. *Curr Issues Mol Biology* 43: 618–636

Mammadova-Bach E, Mauler M, Braun A, Duerschmied D (2017) Immuno-thrombotic effects of platelet serotonin. U: KF Shad (ur), Serotonin - a chemical messenger between all types of living cells. *IntechOpen*, 253-269

Mandelli L, Serretti A, Marino E, Pirovano A, Calati R, Colombo C (2007) Interaction between serotonin transporter gene, catechol-O-methyltransferase gene and stressful life events in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 10: 437–444

Mann JJ, McBride PA, Brown RP, Linnoila M, Leon AC, DeMeo M, Mieczkowski T, Myers JE, Stanley M (1992) Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry* 49: 442–446

Marcinko D, Pivac N, Martinac M, Jakovljević M, Mihaljević-Peles A, Muck-Seler D (2007) Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Res* 150: 105-108

Marčinko D (2011) Poremećaji osobnosti i suicidalno ponašanje. U: Marčinko D (ur.). *Suicidologija*. Zagreb: Medicinska naklada

Marino MD, Bourdélát-Parks BN, Cameron Liles L, Weinshenker D (2005) Genetic reduction of noradrenergic function alters social memory and reduces aggression in mice. *Behav Brain Res* 161: 197–203

Marsee MA, Barry CT, Childs KK, Frick PJ, Kimons ER, Munoz LC, Aucoin KJ, Fassnacht GM, Kunimatsu MM, Lau KS (2011) Assessing the forms and functions of aggression using self-report: Factor structure and invariance of the Peer Conflict Scale in youths. *Psychol Assess* 23: 792-804

Martinez MF, Mart'ın XE, Alcelay LG, Flores JC, Valiente JMU, Juanbeltz BI, Beldarra'ın MAG, Lopez JM, Gonzalez-Fernandez MC, Salazar AM, Gandarias RB, Borda SI, Marques NO, Amillano MB, Zabaleta MC, de Pancorbo MM (2009) The COMT Val158 Met polymorphism as an associated risk factor for Alzheimer disease and mild cognitive impairment in APOE 4 carriers. *BMC Neurosci* 10: 125

Massat I, Souery D, Del-Favero J, Nothen M, Blackwood D, Muir W, Kaneva R, Serretti A, Lorenzi C, Rietschel M, Milanova V, Papadimitriou GN, Dikeos D, Van Broekhoven C, Mendlewicz J (2005) Association between COMT (Val158Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study. *Mol Psychiatry* 10: 598–605

Maslow GR, Dunlap K, Chung RJ (2015) Depression and suicide in children and adolescents. *Pediatrics Rev* 36: 299–310

Mathew RJ, Ho BT, Davis C, Taylor D, Reck J (1981) Depression, antidepressants and plasma DBH. *Psychiatry Res* 5: 331–334

Mathias CW, Stanford MS, Marsh DM, Frich PJ, Moeller FG, Swann Ac, Dougherty DM (2007) Characterizing aggressive behavior with the impulsive/premeditated aggression scale among adolescents with conduct disorder. *Psychiatry Res* 151: 231-242

Matthys W, Vanderschuren L, Schutter D (2013) The neurobiology of oppositional defiant disorder and conduct disorder: Altered Functioning in three mental domains. *Develop Psychopatol* 25: 193-207

Matuzas W, Meltzer HY, Uhlenhuth EH, Glass RM, Tong C (1982) Plasma dopamine-beta-hydroxylase in depressed patients. *Biol Psychiatry* 17: 1415–1424

Maughan B, Rowe R, Messer J, Goodman R, Meltzer H (2004) Conduct disorder and oppositional defiant disorder in a national sample: developmental epidemiology. *J Child Psychol Psychiatry* 45: 609-621

McLaughlin KA, Koenen KC, Hill ED, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC (2013) Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in a national sample of adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52: 815-830

Meiser J, Weindl D, Hiller K (2013) Complexity of dopamine metabolism. *Cell Commun Signal* 11: 34

Meltzer HY (1987) *The Mechanism Of ST100021 On Neurotransmitter Efflux Related To Psychosis*. Chicago: Northwestern University

Meltzer HY, Roth BL (2013) Lorcaserin and pimavanserin: emerging selectivity of serotonin receptor subtype–targeted drugs. *J Clin Invest* 123: 4986–4991

- Mercado-Crespo MC, Mbah AK (2013) Race and ethnicity, substance use and physical aggression among U.S. high school students. *J Interpers Violence* 28: 1367-1384
- Mergl R, Koburger N, Heinrichs K, Szekely A, Toth M, Coyne J i sur. (2015) What Are Reasons for the Large Gender Differences in the Lethality of Suicidal Acts? An Epidemiological Analysis in Four European Countries. *PloS One* 10: e0129062
- Meyers BS, Alexopoulos GS, Kakuma T, Tirumalasetti F, Gabriele M, Alpert S, Bowden C, Meltzer HY (1999) Decreased dopamine beta-hydroxylase activity in unipolar geriatric delusional depression. *Biol Psychiatry* 45: 448–452
- Mihaljević-Peš A, Šagud M (2009) Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada
- Mihić J, Bašić J (2008) Preventivne strategije – eksternalizirani poremećaji u ponašanju i rizična ponašanja djece i mladih. *Ljetopis socijalnog rada* 15: 445-471
- Mikula I, Skelin A, Primorac D (2015) Fiziologija, biokemija i genetika dopamina. U: Jakovljević, M. (ur.). *Dopamin u zdravlju i bolesti - mitovi i činjenice*. Zagreb: Pro Mente, 82-99
- Miller JW, Naimi TS, Brewer RD, Jones SE (2007) Binge drinking and associated health risk behaviors among high school students. *Pediatrics* 119: 76-85
- Miranda-Mendizabal A, Castellví P, Parés-Badell O, Alayo I, Almenara J, Alonso I, Blasco MJ, Cebrià A, Gabilondo A, Gili M, Lagares C, Piqueras JA, Rodríguez-Jiménez T, Rodríguez-Marín J, Roca M, Soto-Sanz V, Vilagut G, Alonso J (2019) Gender differences in suicidal behavior in adolescents and young adults: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Public Health* 64: 265-283
- Misiak B, Łoniewski I, Marlicz W, Frydecka D, Szulc A, Rudzki L, Samochowiec J (2020) The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 102: 109951
- Mladinov M (2016) Raspodjela i izraženost dopaminskih D2 receptora u prefrontalnoj moždanoj kori čovjeka i miša. Zagreb: Doktorska disertacija, Medicinski fakultet
- Mod L, Rihmer Z, Magyar I, Arato M, Alfoldi A, Bagdy G (1986) Serum DBH activity in psychotic vs. nonpsychotic unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Res* 19: 331–333
- Montgomery SA (2008) The under-recognized role of dopamine in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 23: 63-69
- Moran P, Coffey C, Romaniuk H, Olsson C, Borschmann R, Carlin JB, Patton GC (2012) The natural history of self-harm from adolescence to young adulthood: a population-based cohort study. *Lancet* 379: 236-243
- Morozova A, Zorkina Y, Pavlov K, Pavlova O, Storozheva Z, Zubkov E, Zakharova N, Karpenko O, Reznik A, Chekhonin V, Kostyuk G (2019) Association of rs4680 COMT, rs6280 DRD3 and rs7322347 5HT2A With Clinical Features of Youth-Onset Schizophrenia. *Front Psychiatry* 10: 830

Moshman D (2005) *Adolescent Psychological Development*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates

Moyer KE (1968) *Communications in Behavioral Biology* 2: 65-87

Mrakovčić M (2013) Indeks tjelesne mase, socijalna usporedba, percepcija i nezadovoljstvo tijelom kao prediktori kontrole težine kod maturantica. Rijeka: Filozofski fakultet, završni rad – diplomski/integralni studij

Mück-Seler D, Pivac N, Jakovljević M, Šagud M, Mihaljević-Peš A (2003) Platelet 5-HT concentration and comorbid depression in war veterans with and without posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord* 75: 171-179

Mück-Šeler D, Jakovljević M, Pivac N (1996) Platelet 5-HT concentrations and suicidal behavior in recurrent major depression. *J Affect Disord* 39: 73-80

Mück-Šeler D, Pivac N, Šagud M, Jakovljević M, Mihaljević-Peš A (2002) The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. *Prog. NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 1235-1243

Mück-Šeler D, Presečki P, Mimica N, Mustapić M, Pivac N, Babić A, Nedić G, Folnegović-Šmalc V (2009) Platelet serotonin concentration and monoamine oxidase type B activity in female patients in early, middle and late phase of Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 1226–1231

Mück-Šeler D, Šagud M, Mustapić M, Nedić G, Babić A, Mihaljević Peš A, Jakovljević M, Pivac N (2008) The effect of lamotrigine on platelet monoamine oxidase type B activity in patients with bipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 1195–1198

Mustapic M, Pivac N, Kozarić-Kovačić D, Deželjin M, Cubells JF, Mück-Šeler D (2007) Dopamine beta-hydroxylase (DBH) activity and 1021C/T polymorphism of DBH gene in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Med Genetics Part B Neuropsychiatry Genetics* 144B: 1087-1089

Mustapic M, Presecki P, Pivac N, Mimica N, Hof PR, Simic G, Folnegovic-Smalc V, Muck-Seler D (2013) Genotype-independent decrease in plasma dopamine beta-hydroxylase activity in Alzheimer's disease. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 44: 84-99

Myöhänen TT, Schendzielorz N, Männistö PT (2010) Distribution of catechol-O-methyltransferase (COMT) proteins and enzymatic activities in wild-type and soluble COMT deficient mice. *J Neurochem* 113: 1632–1643

Nedic Erjavec G, Nenadic Sviglin K, Nikolac Perkovic M, Muck-Seler D, Jovanovic T, Pivac N (2014) Association of gene polymorphisms encoding dopaminergic system components and platelet MAO-B activity with alcohol dependence and alcohol dependence-related phenotypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 54: 321-327

- Nedic G, Nikolac M, Nenadic Sviglin K, Muck Seler D, Borovecki F, Pivac N (2011) Association study of a functional catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met and suicide attempts in patients with alcohol dependence. *Int J Neuropsychopharmacol* 14: 377388
- Nenadic-Sviglin K, Nedic G, Nikolac M, Kozaric-Kovacic D, Stipcevic T, Muck-Seler D, Pivac N (2011) Suicide attempt, comorbid depression and platelet serotonin in alcohol dependenc. *Alcohol* 45: 209-216
- Nepon J, Belik SL, Bolton J, Sareen J (2010) The relationship between anxiety disorders and suicide attempts: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Depress Anxiety* 27: 791-798
- Netter P, Baars MY, Harro J, Reuter M, Montag C, Eensoo D, Müller MJ and Gallhofer B (2015) MAO-B Activity in Platelets and the MAO-B Gene Polymorphism are Differently Related to Personality Traits in Alcohol Dependent Patients. *Int Neuropsychiatric Dis J* 4: 14-28
- Nieoullon A (2002) Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog Neurobiol* 67: 53-83
- Nikolac M, Sagud M, Nedic G, Nenadic Sviglin K, Mihaljevic Peles A, Uzun S, Vuskan Cusa B, Kozumplik O, Zivkovic M, Mustapic M, Jakovljevic M, Pavlovic M, Muck-Seler D, Borovecki F, Pivac N (2013) The lack of association between catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism and smoking in schizophrenia and alcohol dependence. *Psychiatry Res* 205: 179-180
- Nikolac Perkovic M, Kiive E, Nedic Erjavec G, Veidebaum T, Curkovic M, Dodig Curkovic K, Muck Seler D, Harro J, Pivac N (2013) The association between the catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism and hyperactive-impulsive and inattentive symptoms in youth. *Psychopharmacology* 230: 69-76
- Nikolac Perkovic M, Kiive E, Nedic Erjavec G, Veidebaum T, Curkovic M, Dodig Curkovic K, Muck Seler D, Harro J, Pivac N (2013) The association between the catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism and hyperactive-impulsive and inattentive symptoms in youth. *Psychopharmacology* 230: 69-76.
- Nikolac Perkovic M, Nedic Erjavec G, Stefulj J, Muck-Seler D, Pivac N, Kocijan Hercigonja D, Hranilovic D, Curkovic M, Dodig-Curkovic K (2014) Association between the polymorphisms of the selected genes encoding dopaminergic system with ADHD and autism. *Psychiatry Res* 215 :260-261
- Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Nedic Erjavec G, Uzun S, Podobnik J, Kozumplik O, Vlatkovic S, Pivac N (2016) Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 69: 131-146
- Nikolac Perkovic M, Svob Strac D, Tudor L, Konjevod M, Nedic Erjavec G, Pivac N (2018) Catechol- O methyltransferase, cognition and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 15: 408-419

- Ninčević M (2009) Interkulturalizam u odgoju i obrazovanju: Drugi kao polazište. *Nova prisutnost* 7: 59-83
- Nobile M, Rusconi M, Bellina M, Marino C, Giorda R, Carlet O, Vanzin L, Molteni M, Battaglia M (2010) COMT Val158Met polymorphism and socioeconomic status interact to predict attention deficit/hyperactivity problems in children aged 10-14. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19: 549-557
- Nolan KA, Bilder RM, Lachman HM, Volavka J (2004) Catechol Omethyltransferase val(158)met polymorphism in schizophrenia: differential effects of val and met alleles on cognitive stability and flexibility. *Am J Psychiatry* 161: 359-361
- Nolan KA, Volavka J, Czobor P, Cseh A, Lachman H, Saito T, Tiihonen J, Putkonen A, Hallikainen T, Kotilainen I, Rasanen P, Isohanni M, Jarvelin MR, Karvonen MK (2000) Suicidal behavior in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism. *Psychiatr Genet* 10: 117-124
- Nolen-Hoeksema S, Girgus JS (1994) The Emergence of Differences in Depression During Adolescence. *Psychol Bull* 115: 424-443
- Novak M, Bašić J (2008) Internalizirani problemi kod djece i adolescenata: Obilježja i mogućnosti prevencije. *Ljetopis socijalnog rada* 15: 473-497
- O'Neill RD (1995) Razgradni putevi dopamina. Long-Term Monitoring of Brain Dopamine Metabolism In Vivo with Carbon Paste Electrodes. *Sensors* 5: 317-342
- Ohara K, Nagai M, Suzuki Y, Ohara K (1998) Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression. *Neuroreport* 9: 1305-1308
- Ono H, Shirakawa O, Nushida H, Ueno Y, Maeda K (2004) Association between catechol-O-methyltransferase functional polymorphism and male suicide completers. *Neuropsychopharmacology* 29: 1374-1377
- Opmeer EM, Korteekaas R, Aleman A (2010) Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Prog Neurobiol* 92: 112-133
- Oreland L (2004) Platelet monoamine oxidase, personality and alcoholism: The rise, fall and resurrection. *Neurotoxicology* 25: 79-89
- Pajares F, Urdan T (2006) *Self-Efficacy Beliefs of Adolescents*. Greenwich, Conn: IAP - Information Age Pub., Inc
- Pappadopulos E, Woolston S, Chait A, Perkins M, Connor DF, Jensen PS (2006) Pharmacotherapy of aggression in children and adolescents: efficacy and effect size. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 15: 27-39
- Paradžik LJ, Kordić A, Biško A, Ercegović N, Karapetrić Bolfan LJ, Boričević Maršanić V (2017) Kognitivno-bihevioralni tretman djeteta s hiperkinetskim poremećajem. *Soc Psihijat* 3: 217-225

Parasuraman R, de Visser E, Lin MK, Greenwood PM (2012) Dopamine beta hydroxylase genotype identifies individuals less susceptible to bias in computer-assisted decision making. *PLoS One*. 7: e39675

Parent A (2003) The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends and Changes after Migration. *Endocrine Rev* 5: 24

Park SK, Nguyen MD, Fischer A (2005) Par-4 links dopamine signaling and depression. *Cell* 122: 275-287

Pehlivan S, Aydin PC, Uysal MA, Ciftci HS, Sever U, Yavuz FK, Aydin N, Bursal AF (2019) Effect of monoamine oxidase B A644G variant on nicotine dependence and/or schizophrenia risk. *Arc Clin Psychiatr* 46

Perfilyeva AV, Bespalova KB, Skvortsova LA, Surdeanu A, Garshin AA, Perfilyeva YV, Khamdiyeva OK, Bekmanov BO, Djansugurova LB (2019) No association between the rs1799836 polymorphism of the monoamine oxidase B gene and the risk of autism spectrum disorders in the Kazakhstani population. *Dis Markers* 2846394

Perry Roland N, Wharton DA (2011) *Molecular and Physiological Basis of Nematode Survival*. New Zealand: University of Otago

Pikó B, Pinczés T (2014) Impulsivity - aggression - depression: study of adolescents' problem behavior in light of their personality traits. *Psychiatr Hung* 29: 48-55

Pivac N (2008) Os hipotalamus-hipofiza nadbubrežna žlijezda i stres. U: *Psihoneuroimunologija: povezanost imunog sustava i središnjeg živčanog i endokrinog sustava*. Milivoj Boranić i suradnici (Balog T, Čurić G, Gabrilovac J, Gregurek R, Koršić M, Lauc G, Marotti T, Martin Kleiner I, Pivac N, Mück-Šeler D, Stojević Z, Trkulja V), Krznarić Vohalski G (ur.). Zagreb: Školska knjiga d.d., 17-51

Pivac N, Mück-Šeler D, Šagud M, Jakovljević M, Mustapić M, Mihaljević-Peješ A (2003) *Biol Psychiatry* 27: 759-765

Pivac N, Jakovljević M, Mück-Šeler D, Brzović Z (1997) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and platelet serotonin concentrations in depressed patients. *Psychiatry Res* 73: 123-132

Pivac N, Knežević J, Kozarić-Kovačić D, Deželjin M, Mustapić M, Rak D, Matijević T, Pavelić J, Muck-Šeler D (2007) Monoamine oxidase (MAO) intron 13 polymorphism and platelet MAO-B activity in combat related posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord* 103: 131-138

Pivac N, Knežević J, Mustapić M, Deželjin M, Muck-Seler D, Kozarić-Kovačić D, Balija M, Matijević T, Pavelić J (2006) The lack of association between monoamine oxidase (MAO) intron 13 polymorphism and platelet MAO activity among men. *Life Sci* 79: 45-49

- Pivac N, Kozarić-Kovačić D, Mustapić M, Deželjin D, Borovečki A, GrubišićIlić M, Mück-Šeler D (2006) Platelet serotonin in combat related posttraumatic stress disorder with psychotic symptoms. *J Affect Disord* 93: 223-227
- Pivac N, Mück-Seler D, Mustapic M, Nenadic-Sviglin K, Kozaric-Kovacic D (2004) Platelet serotonin concentration in alcoholic subjects. *Life Sci* 76: 521-531
- Pivac N, Mück-Šeler D, Šagud M, Jakovljević M (2002) Platelet serotonergic markers in posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 1193-1198
- Pivac N, Mück-Šeler D, Šagud M, Jakovljević M, Mustapić M, Mihaljević-Peješ A (2003) Long-term sertraline treatment and peripheral biochemical markers in female depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 759–765
- Pivac N, Pregelj P, Nikolac M, Zupanc T, Nedić G, Muck-Šeler D, Videtič Paska A (2011) The association between catechol-O-methyl-transferase Val108/158Met polymorphism and suicide. *Genes Brain Behav* 10: 565-569
- Pivac N, Ramsay RR (2016) Editorial: MAO and aggression. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 69: 79-80
- Piven J, Tsai G, Nehme E, Coyle JT, Folstein SE (1991) Platelet serotonin, a possible marker for familial autism. *J Autism Develop Disord* 21: 51–59
- Plener PL, Libal G, Keller F, Fegert JM, Muehlenkamp JJ (2009) An international comparison of adolescent non-suicidal self-injury (NSSI) and suicide attempts: Germany and the USA. *Psychol Med* 39: 1549–1558
- Plener PL, Schumacher TS, Munz LM, Groschwitz R (2015) The longitudinal course of non-suicidal self-injury and deliberate self-harm: a systematic review of the literature. *Bord Personal Disord Emotion Dysregulation* 2: 2-11
- Podobnik J (2017) 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. Zagreb: Doktorska disertacija, Medicinski fakultet
- Podobnik J, Foller Podobnik I, Grgic N, Marcinko D, Pivac N (2012) The effect of add-on treatment with quetiapine on measures of depression, aggression, irritability and suicidal tendencies in children and adolescents. *Psychopharmacology* 220: 639–641
- Podobnik J, Nikolac Perkovic M, Nedic Erjavec G, Dodig Curkovic K, Curkovic M, Kovac V, Svob Strac D, Cusek M, Bortolato M, Pivac N (2020) Detention in juvenile correctional facilities is associated with higher platelet monoamine oxidase B activity in males. *Biomolecules* 10: 1555
- Popova NK, Kulikov AV, Nikulina EM, Kozlachkova EY, Maslova GB (1991) Serotonin metabolism and serotonergic receptors in Norway rats selected for low aggressiveness to man. *Aggressive Behav* 17: 207–213

Preuss UW, Wurst FM, Ridinger M, Rujescu D, Fehr C, Koller G, Bondy B, Wodarz N, Soyka M, Zill P (2013) Association of functional DBH genetic variants with alcohol dependence risk and related depression and suicide attempt phenotypes: results from a large multicenter association study. *Drug Alcohol Depend* 133: 459–67

Proitsi P, Lupton MK, Reeves SJ, Hamilton G, Archer N, Martin BM, Iyegbe C, Hollingworth P, Lawlor B, Gill M, Brayne C, Rubinsztein D C, Owen M J, Williams J, Lovestone S, Powell JF (2012) Association of serotonin and dopamine gene pathways with behavioral subphenotypes in dementia. *Neurobiol Aging* 33: 791-803

Punchaichira TJ, Mukhopadhyay A, Kukshal P, Bhatia T, Deshpande SN, Thelma BK (2020) Association of regulatory variants of dopamine β -hydroxylase with cognition and tardive dyskinesia in schizophrenia subjects. *J Psychopharmacol* 34: 358-369

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, Mcnamara JO, Williams SM (ur.) (2004) *Neuroscience*. Third edition. Sunderland Massachusetts: Sinauer Associates, Inc

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, White LE (2016) *Neuroznanost*, peto izdanje. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc

Puzynski S, Rode A, Zaluska M (1983) Studies on biogenic amine metabolizing enzymes (DBH, COMT, MAO) and pathogenesis of affective illness. I. Plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 67: 89–95

Qian QJ, Liu J, Wang YF, Yang L, Guan LL, Faraone SV (2009) Attention Deficit Hyperactivity Disorder comorbid oppositional defiant disorder and its predominately inattentive type: evidence for an association with COMT but not MAOA in a Chinese sample. *Behav Brain Funct* 5: 8

Rang HP (2006) *Aminokiselinski transmittori*. U: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmakologija*, peto izdanje. Zagreb: Golden marketing - tehnička knjiga

Retz W, Rösler M (2009) The relation of ADHD and violent aggression: what can we learn from epidemiological and genetic studies? *Int. J. Law Psychiatry* 32: 235–243

Rice BJ, Woolston J, Stewart E, Kerker BD, Horwitz SM (2002) Differences in younger, middle and older children admitted to child psychiatric inpatient services. *Child Psychiatry Hum Dev* 32: 241-261

Ricijaš N, Krajcer M, Bouillet D (2010) Rizična ponašanja zagrebačkih srednjoškolaca – razlike s obzirom na spol. *Odgojne znanosti* 12: 45-63

Rodriguez KA, Kendall PC (2014) Suicidal ideation in anxiety-disordered youth: identifying predictors of risk. *J Clin Child Adolesc Psychol* 43: 51-62.

Rogeness GA, Hernandez JM, Macedo CA, Mitchell EL (1982) Biochemical differences in children with conduct disorder socialized and undersocialized. *Am J Psychiatry* 139: 307–311

Romanelli RJ, Williams JT, Neve KA (2010) Dopamine Receptor Signaling: Intracellular Pathways to Behavior, in Neve, K. A. (ed.) *The Dopamine Receptors*. Totowa, NJ: Humana Press, 137–173

Roy A, Brockington K (1987) Plasma dopamine-beta-hydroxylase in depressed patients and controls. *Neuropsychobiology* 18: 57–59

Rudan V (2004) Normalni adolescentni razvoj. *Medix* 52: 36-39

Rudan V, Tomac A (2011) Adolescencija i njezine promjene: privid ili stvarnost? *Socijalna psihijatrija* 39: 164-170

Rujescu D, Giegling I, Gietl A, Hartmann AM, Moller HJ (2003) A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biol Psychiatry* 54: 34-39

Sakai JT, Young SE, Stallings MC, Timberlake D, Smolen A, Stetler Gl et al. (2006) Case-control and within-family tests for an association between conduct disorder and 5HTTLPR. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet* 141: 825–832

Salatino-Oliveira A, Murray J, Kieling C et al. (2016) COMT and prenatal maternal smoking in associations with conduct problems and crime: the Pelotas 1993 birth cohort study. *Sci Rep* 6, 29900

Salem AM, Ismail S, Zarouk WA, Baky OA, Sayed AA, El-Hamid SA, Salem S (2013) Genetic Variants of Neurotransmitter-Related Genes and miRNAs in Egyptian Autistic Patients. *Sci World J* 670621

Salmivalli C, Kaukiainen A i Lagerspetz K (2000) Aggression and sociometric status among peers: Do gender and type of aggression matter? *Scand J Psychology* 41: 17-24

Sánchez-Morán M, Hernández JA, Duñabeitia JA, Estévez A, Bárcena L, González-Lahera A, Bajo MT, Fuentes LJ, Aransay AM, Carreiras M (2018) Genetic association study of dyslexia and ADHD candidate genes in a Spanish cohort: Implications of comorbid samples. *PLoS One* 13: e0206431

Sanders S, Thomas R, Glasziou P, Doust J (2019) A review of changes to the attention deficit/hyperactivity disorder age of onset criterion using the checklist for modifying disease definitions. *BMC Psychiatry* 19: 357

Sapru MK, Rao BS, Channabasavanna SM (1989) Serum dopamine-beta-hydroxylase activity in clinical subtypes of depression. *Acta Psychiatr Scand* 80: 474–478

Savić A, Jukić V (2014) Neurobiologija agresivnosti i nasilja. *Soc Psihijat* 42: 109–113

Savić N, Bar D, Leone S, Frommel SC, Weber FA, Vollenweider E, Ferrari E, Ziegler U, Kaech A, Shakhova O, Cinelli P, Santoro R (2014) lncRNA maturation to initiate heterochromatin formation in the nucleolus is required for exit from pluripotency in ESCs. *Cell Stem Cell* 15: 720-734

- Scharinger C, Rabl U, Sitte HH, Pezawas L (2010) Imaging genetics of mood disorders. *Neuroimage* 53: 810-821
- Schultze-Lutter F, Michel C, Ruhrmann S, Schimmelmann BG (2014) Prevalence and Clinical Significance of DSM-5–Attenuated Psychosis Syndrome in Adolescents and Young Adults in the General Population: The Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) Study, *Schizophr Bullet* 6: 1499–1508
- Seeman P (2010) Historical Overview: Introduction to the Dopamine Receptors. U: Neve KA. (ed.). *The Dopamine Receptors*. Totowa, NJ: Humana Press
- Seeman P, Lee T (1975) Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 188: 1217-1219
- Seib C, Whiteside E, Voisey J, Lee K, Alexander K, Humphreys J, Chopin L, Anderson D (2016) Stress, COMT Polymorphisms and Depressive Symptoms in Older Australian Women: An Exploratory Study. *Genet Test Mol Biomarkers* 20: 478-481
- Self DW, Nestler EJ (1995) Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annu Rev Neurosci* 18: 463-495
- Selimbašić Z (2015) Agresivnost i upotreba antidepresiva u adolescenciji. *Motrišta* 86: 122-127
- Semple D, Smyth D, Burns J, Rajan D, McIntosh A (2005) *Oxford Handbook of psychiatry*. Oxfordmedical publications. Oxford: Oxford University Press, 572-573
- Shen X, Wu Y, Guan T, Wang X, Qian M, Lin M, Shen Z, Sun J, Zhong H, Yang J, Li L, Yuan Y (2014) Association analysis of COMT/MTHFR polymorphisms and major depressive disorder in Chinese Han population. *J Affect Disord* 161: 73-78
- Sičić M, Mužinić L (2008) Faktori rizika kod pojave samoozljeđivanja djece i mladih. *Ljetopis socijalnog rada* 15: 49-69
- Singh JP, Volavka J, Czobor P, Van Dorn RA (2012) A meta-analysis of the Val158Met COMT polymorphism and violent behavior in schizophrenia. *PLoS One* 7: e43423
- Sinopoli VM, Burton CL, Kronenberg S, Arnold PD (2017) A review of the role of serotonin system genes in obsessive compulsive disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 80: 372-381
- Siever LJ (2008) Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry* 165:429-442
- Skarderud F, Sommerfeldt B (2009) Self-harm in eating disorders. *Tidsskr Nor Laegeforen* 129: 877-881
- Smalley SL, Bailey JN, Palmer CG (1998) Evidence that the dopamine D4 receptor is a susceptibility gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 3: 427-430

- Smetana JG, Daddis C (2002) Domain-specific antecedents of parental psychological control and monitoring: The role of parenting beliefs and practices. *Child Development* 73: 563–580
- Sofuoglu S, Dogan P, Kose K, Esel E, Basturk M, Oguz H, Gonul AS (1995) Changes in platelet monoamine oxidase and plasma dopamine-beta-hydroxylase activities in lithium-treated bipolar patients. *Psychiatry Res* 59: 165–170
- Soyka M, Zill P, Koller G, Samochowiec A, Grzywacz A, Preuss UW (2015) Val158Met COMT polymorphism and risk of aggression in alcohol dependence. *Addict Biol* 20: 197–204
- Stafi R, Drtilkova I, Theiner P, Didden W, Pitelova R, Mikes V, Sery O (2006) Two candidate gene polymorphisms in ADHD children: a case-control study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and monoamine oxidase B (MAOB) genes. *Arch Med Sci* 2: 235-239
- Stahl SM (2017) *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press
- Steinberg L, Lerner R (2004) The Scientific Study of Adolescence A Brief History. *J Early Adolescence* 24: 45-54
- Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS (2007) Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia – a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol* 21: 440-52
- Strandman E, Wetterberg L, Perris C, Ross SB (1978) Serum dopamine-beta-hydroxylase in affective disorders. *Neuropsychobiology* 4: 248–255
- Strange PG (1993) New insights into dopamine receptors in the central nervous system. *Neurochem Int* 22: 223-236
- Strayer J, Roberts W (2004) Empathy and observed anger and aggression in five-year-olds. *Soc Development* 13: 1-13
- Sun Z, Ma Y, Li W, He J, Li J, Yang X, Mao P, Cubells JF, Tang YL (2018) Associations between the DBH gene, plasma dopamine β -hydroxylase activity and cognitive measures in Han Chinese patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 193: 58-63
- Svirko E, Hawton K (2007) Self-injures behavior and eating disorders: the extent and nature of the association. *Suicide Life Treat Behav* 37: 409
- Svob Strac D, Kovacic Petrovic K, Nikolac Perkovic M, Umolac D, Nedic Erjavec G, Pivac N (2016) Platelet monoamine oxidase type B, MAOB intron 13 and MAOA-uVNTR polymorphism and symptoms of posttraumatic stress disorder. *Stress* 26: 1-12
- Svob-Strac D, Nikolac Perkovic M, Nedic Erjavec G, Kiive E, Dodig Curkovic K, Curkovic M, Kocijan Hercigonja D, Harro J, Muck-Seler D, Pivac N (2014) Biomarkers of Impulsivity. U: Olmstead, C. (ur.) *Psychology of Impulsivity: New Research*, New York: Nova Science Publishers, Inc, 93-140

- Swanson JM, Flodman P, Kennedy J (2000) Dopamine genes and ADHD. *Neurol Biobehav Rev* 24: 21-25
- Sweet RA, Devlin B, Pollock BG, Sukonick DL, Kastango KB, Bacanu S-A, Chowdari K V, DeKosky ST, Ferrell RE (2005) Catechol-O-methyltransferase haplotypes are associated with psychosis in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 10: 1026-1036
- Šagud M, Mihaljević-Peješ A, Pivac N, Jakovljević M, Muck-Šeler D (2007) Platelet serotonin and serum lipids in psychotic mania. *J Affect Disord* 97: 247-251
- Tanti C, Stukas AA, Halloran MJ, Foddy M (2011) Social identity change: shifts in social identity during adolescence. *J Adolesc* 34: 555-567
- Taylor S (2018) Association between COMT Val158Met and psychiatric disorders: a comprehensive meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 177: 199–210
- Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK (2012) Depression in adolescence. *Lancet* 379: 1056–1067
- Thorisson GA, Smith AV, Krishnan L, Stein LD (2005) The International HapMap Project Web site. *Genome Res* 15: 1592-1593
- Thornton LC, Frick PJ, Crapanzano AM, Terranova AM (2013) The incremental utility of callous-unemotional traits and conduct problems in predicting aggression and bullying in a community sample of boys and girls. *Psychol Assess* 25: 366-378
- Thornton V, Warden D, Talbot C, Mastana SS, Bandelow S, Hogervorst E (2011) Modification of estrogen's association with Alzheimer's disease risk by genetic polymorphisms. *Brain Res* 1379: 213-223
- Tieger T (1980) On the biological basis of sex differences in aggression. *Child Development* 51: 943–963
- Tomac A (2015) Psihopatološke specifičnosti adolescenata sa samoozljeđujućim ponašanjem. Zagreb: Doktorska disertacija, Medicinski fakultet
- Tong J, McKinley LA, Cummins TD, Johnson B, Matthews N, Vance A, Heussler H, Gill M, Kent L, Bellgrove MA, Hawi Z (2015) Identification and functional characterisation of a novel dopamine beta hydroxylase gene variant associated with attention deficit hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry* 16: 610-618
- Tong JH, Cummins TD, Johnson BP, McKinley LA, Pickering HE, Fanning P, Stefanac NR, Newman DP, Hawi Z, Bellgrove MA (2015) An association between a dopamine transporter gene (SLC6A3) haplotype and ADHD symptom measures in nonclinical adults. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 168B: 89-96
- Tosato S, Bonetto C, Di Forti M, Collier D, Cristofalo D, Bertani M, Zanoni M, Marrella G, Lazzarotto L, Lasalvia A, De Gironcoli M, Tansella M, Dazzan P, Murray R, Ruggeri M (2011) Effect of COMT genotype on aggressive behaviour in a community cohort of schizophrenic patients. *Neurosci Lett* 495: 17–21

Trzesniewski KH, Donnellan MB, Moffitt TE, Robins RW, Poulton R, Caspi A (2006) Low self-esteem during adolescence predicts poor health, criminal behavior, and limited economic prospects during adulthood. *Dev Psychol* 42: 381-390

Trzesniewski KH, Donnellan MB, Robins RW (2003) Stability of Self-Esteem across the Life Span. *J Personality Soc Psychol* 84: 205-220

Tunbridge EM (2010) The Catechol-O-Methyltransferase gene: its regulation and polymorphisms. *Int Rev Neurobiol* 95: 7-26

Tunbridge EM, Narajos M, Harrison CH, Beresford C, Cipriani A, Harrison PJ (2019) Which Dopamine Polymorphisms Are Functional? Systematic Review and Meta-analysis of COMT, DAT, DBH, DDC, DRD1-5, MAOA, MAOB, TH, VMAT1, and VMAT2. *Biol Psychiatry* 86: 608-620

Twenge JM, Nolen-Hoeksema S (2002) Age, Gender, Race, Socioeconomic Status, and Birth Cohort Differences on the Children's Depression Inventory: A Meta – Analysis. *J Abnormal Psychol* 114: 578-588

U.S. Department of Health & Human Services (2009) Centers for Disease Control and Prevention. Youth risk behavior survey

U.S. Department of Health & Human Services (2011) Centers for Disease Control and Prevention. Youth risk behavior survey

Umolac D (2017) Povezanost koncentracije trombocitnog serotonina i polimorfizma gena za monoaminooksidazu tipa A sa simptomima agitacije u psihijatrijskih bolesnika. Zagreb: Prirodoslovno-matematički fakultet, diplomski rad

Vazsonyi AT, Flannery DJ, DeLisi M (2018) *The Cambridge Handbook of Violent Behavior and Aggression*, 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press

Volavka J, Bilder R, Nolan K (2004) Catecholamines and aggression – the role of COMT and MAO polimorfism. *Ann NY Acad Sci* 1036: 393-398

Volavka J, Kennedy JL, Ni X, Czobor P, Nolan K, Sheitman B i sur. (2004) COMT158 polymorphism and hostility. *Am J Med Genet* 127B: 28-29

Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM, Telang F (2007) Dopamine in drug abuse and addiction. *Arch Neurol* 64: 1575-1579

Vulić-Prtorić A (2001) Suočavanje sa stresom i depresivnost u djece i adolescenata. *Suvremena psihologija* 4: 25-39

Vulić-Prtorić A (2004) *Depresivnost u djece i adolescenata*. Jastrebarsko: Naklada Slap

Wagner S, Baskaya O, Anicker NJ, Dahmen N, Lieb K, Tadi A (2010) The catechol o-methyltransferase (COMT) val(158)met polymorphism modulates the association of serious life events (SLE) and impulsive aggression in female patients with borderline personality disorder (BPD). *Acta Psychiatr Scand* 122: 110–117

- Waldman ID, Gizer I (2006) The genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 26: 396-432
- Walters R, Chiochetti AG, Freitag CM (2016) The Neurobiological Basis of Human Aggression: A Review on Genetic and Epigenetic Mechanisms. *Am J Med Genet* 171B: 650-675
- Wang PN, Liu HC, Liu TY, Chu A, Hong CJ, Lin KN, Chi CW (2005) Estrogen-metabolizing gene COMT polymorphism synergistic APOE E4 allele increases the risk of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 19: 120-125
- Waymire JC (2013) *Neuroscience Electronic Textbook: Medical Neuroscience: Biogenic Amine Neurotransmitters*. Houston: McGovern Medical School at UTHealth, 100-100
- Wei YL, Li CX, Li SB, Liu Y, Hu L (2011) Association study of monoamine oxidase A/B genes and schizophrenia in Han Chinese. *Behav Brain Funct* 7: 42
- Wenar C (2003) *Razvojna psihopatologija i psihijatrija od dojenačke dobi do adolescencije*. Jastrebarsko: Naklada Slap
- Wenzel A, Beck AT (2008) A cognitive model of suicidal behavior: Theory and treatment. *Appl Preventive Psychol* 12: 189–201
- WHO Expert Committee on Problems Related to Alcohol Consumption. Meeting (2nd : 2006 : Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (2007) *Second report: WHO Expert Committee on Problems Related to Alcohol Consumption*. Geneva, Switzerland: World Health Organization
- Widmaier E, Raff H, Strang K (2003) *Vander et al.'s Human Physiology. The Mechanisms of Body Function*, 9th edition. Boston: McGraw-Hill Higher Education
- Winter LB, Steer RA, Jones-Hicks L, Beck AT (1999) Screening for major depression disorders in adolescent medical outpatients with the Beck Depression Inventory for Primary Care. *J Adolesc Health* 24: 389-394
- Wise RA (1996) Neurobiology of addiction. RA Wise. *Curr Op Neurobiol* 6: 243-251
- Wise RA, Rompre PP (1989) Brain dopamine and reward. *Ann Rev Psychology* 40: 191-225
- Witte AV, Floel A, Stein P, Savli M, Mien LK, Wadsak W, Spindelegger C, Moser U, Fink M, Hahn A, Mitterhauser M, Kletter K, Kasper S, Lanzenberger R (2009) Aggression is related to frontal serotonin-1A receptor distribution as revealed by PET in healthy subjects. *Hum Brain Mapp* 30: 2558–2570
- Wolff JC, Ollendick TH (2006) Review The comorbidity of conduct problems and depression in childhood and adolescence. *Clin Child Fam Psychol Rev* 9: 201-220
- Wray NR, James MR, Dumenil T, Handoko HY, Lind PA, Montgomery GW, Martin NG (2008) Association study of candidate variants of COMT with neuroticism, anxiety and depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B: 1314–1318

Xu X, Wang Y, Wang L, Liao Q, Chang L, Xu L, Huang Y, Ye H, Xu L, Chen C, Shen X, Zhang F, Ye M, Wang Q, Duan S (2013) Meta-analyses of 8 polymorphisms associated with the risk of the Alzheimer's disease. *PLoS One* 8: e73129

Yan W, Zhao C, Sun L, Tang B (2016) Association between polymorphism of COMT gene (Val158Met) with Alzheimer's disease: an updated analysis. *J Neurol Sci* 361: 250-255

Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W, Endicott J, Williams D (1986) The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am J Psychiatry* 143: 35-39

Zabetian CP, Anderson GM, Buxbaum SG, Elston RC, Ichinose H, T, Kim KS, Kim CH, Malison RT, Gelernter J, Cubells JF (2001) A quantitative-trait analysis of human plasma dopamine beta-hydroxylase activity: Evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. *Am J Hum Genet* 68: 515–522

Zammit S, Jones G, Jones SJ, Norton N, Sanders RD, Milham C, McCarthy GM, Jones LA, Cardno AG, Gray M, Murphy KC, O'Donovan MC, Owen MJ (2004) Polymorphisms in the MAOA, MAOB and COMT genes and aggressive behavior in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 128B: 19–20

Zhang G, Li Y-C, Xu H-D, Liu X, Zhu J, Zhang F, Wang D, Wang Y, Jin C (2015) Lack of association between COMT polymorphism rs4680 and risk of Alzheimer's disease in Asians: Evidence from a meta-analysis. *Psychiatry Res* 228: 979-981

Zhang HB, Wang YF, Li J, Wang B, Yang L (2005) Association between dopamine beta hydroxylase gene and attention deficit hyperactivity disorder complicated with disruptive behavior disorder. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 43: 26–30

Zhang ZX, Dong ZH, Román GC (2006) Early descriptions of Parkinson disease in ancient China. *Arch Neurol* 63: 782–784

Zhou J, Wang X, Li L, Cao X, Xu L, Sun Y (2006) Plasma serotonin levels in young violent offenders: Aggressive responding and personality correlates. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30: 1435-1441

Zhuang X, Xu H, Fang Z, Xu C, Xue C, Hong X (2018) Platelet serotonin and serotonin transporter as peripheral surrogates in depression and anxiety patients. *Eur J Pharmacol* 834: 213-220

9. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

9. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

Molekularna podloga agresije se povezuje s promjenama dopaminergičkog sustava, odnosno s enzimima koji sudjeluju u njegovoj razgradnji: katehol-o-metiltransferazom (COMT), dopamin beta-hidroksilazom (DBH) i monoaminooksidazom tipa B (MAO-B). Glavni cilj ovog istraživanja bio je istražiti povezanost između agresije i *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 polimorfizama u adolescenata te pokušati utvrditi rizične genetske varijante agresivnog ponašanja u svrhu predviđanja, prevencije i boljeg liječenja. U istraživanje je uključeno 574 adolescenata podijeljenih prema prisutnosti/odsutnosti agresije. Eksperimentalnu skupinu činilo je 224 adolescenata oba spola koji se liječe radi određenih oblika autoagresivnog i heteroagresivnog ponašanja poput samoozljeđivanja, pokušaja suicida, samootrovanja lijekovima ili alkoholom, poremećaja ishrane, ovisnosti o psihoaktivnim tvarima, poremećaja u ponašanju, hiperaktivnog poremećaja uz komorbidne dijagnoze prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti MKB-10. Kontrolnu skupinu činilo je 350 adolescenata oba spola bez mentalnih poteškoća. Od psihometrijskih metoda primijenjeni su upitnici: Beckova skala za depresiju, Beckova skala za procjenu anksioznosti i Skala za samoprocjenu agresivnosti, te je učinjeno utvrđivanje genotipa s obzirom na polimorfizme *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 metodom lančane reakcije polimeraze u stvarnom vremenu. Utvrđena je značajna povezanost agresije i polimorfizma *COMT* rs4680 u dječaka i adolescenata te češća prisutnost AA genotipa obzirom na polimorfizam *COMT* rs4680 kod agresivnih prema neagresivnim muškim ispitanicima. Nije utvrđena povezanost između polimorfizama *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 i agresije kod muških ispitanika; dok kod ženskih ispitanica nije utvrđena povezanost između polimorfizama *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 i totalne agresije. Utvrđena je značajna povezanost između broja bodova na skali OAS za verbalnu agresiju i polimorfizma *DBH* rs1611115 u ženskih ispitanica i značajno veći broj bodova za agresiju u nositeljica CT heterozigotnog genotipa prema nositeljicama CC genotipa obzirom na polimorfizam *DBH* rs1611115. Nije utvrđena povezanost između polimorfizama *COMT* rs4680 i *DBH* rs1611115 s poremećajima u ponašanju, hiperkinetskim poremećajem, psihotičnim poremećajem, anksioznim i depresivnim poremećajem, poremećajem u prehrani kod muških i ženskih ispitanika. Kod ženskih ispitanica je utvrđena povezanost između polimorfizma *MAOB* rs1799836 i hiperkinetskog poremećaja jer su adolescentice bile češće nositeljice A alela obzirom na *MAOB* rs1799836 polimorfizam u odnosu na G alel. Utvrđena je značajna povezanost kod ženskih ispitanica između

polimorfizma *MAOB* rs1799836 i psihotičnog i anksioznog i depresivnog poremećaja jer su nositeljice G alela imale češće psihotični, anksiozni i depresivni poremećaj od nositeljica A alela. Kod svih je ispitanika utvrđena povezanost *MAOB* rs1799836 A alela i težine anksioznih simptoma.

Navedeni rezultati upućuju da prisutnost A alela obzirom na *COMT* rs4680 polimorfizam predstavlja rizik za razvoj agresije u muških ispitanika, dok je u ženskih ispitanica CT genotip obzirom na *DBH* rs1611115 polimorfizam povezan s razvojem verbalne agresije. Ti su rezultati potvrdili da se izabrani polimorfizmi mogu koristiti kao biomarkeri za predviđanje a time i za moguću prevenciju te posljedično bolje liječenje agresije.

10. SUMMARY

10. SUMMARY

The molecular basis of aggression is associated with changes in the dopaminergic system, i.e. enzymes involved in its degradation: catechol-o-methyltransferase (COMT), dopamine beta-hydroxylase (DBH) and monoamine oxidase type B (MAO-B). The main objective of this study was to investigate the association between aggression and *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 and *MAOB* rs1799836 polymorphisms in adolescents, in attempt to identify genetic risk variants of aggressive behavior for the purpose of prediction, prevention and effective treatment. The study included 574 adolescents divided according to the presence/absence of aggression. The experimental group consisted of 224 adolescents of both gender who were treated for certain forms of autoaggressive and heteroaggressive behavior such as self-harm, suicide attempt, drug or alcohol self-poisoning, eating disorders, psychoactive substance addiction, conduct disorders, hyperactive disorder with comorbid diagnoses according to the International Classification of Diseases ICD-10. The control group consisted of 350 healthy male and female adolescents without mental illnesses. The battery of psychometric instruments used for the assessment included: Beck Depression Inventory, Beck Anxiety Inventory and The Overt Aggression Scale. Genotyping of the *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 polymorphisms was performed by the real-time polymerase chain reaction method. A significant association between aggression and *COMT* rs4680 polymorphism was found in boys and adolescents and a more frequent presence of the AA genotype of the *COMT* rs4680 polymorphism in aggressive vs. non-aggressive male subjects. No association was detected between *DBH* rs1611115 and *MAOB* rs1799836 polymorphisms and aggression in male subjects; while in female subjects no association was found between *COMT* rs4680, *DBH* rs1611115 i *MAOB* rs1799836 polymorphisms and total aggression. A significant correlation was found between the OAS scale for verbal aggression scores and the *DBH* rs1611115 polymorphism in female subjects due to the significantly higher number of verbal aggression scores in carriers of CT heterozygous genotype compared to CC genotype carriers of the *DBH* rs1611115 polymorphism. No association was found between *COMT* rs4680 and *DBH* rs1611115 polymorphisms with behavioral disorders, hyperkinetic disorder, psychotic disorder, anxiety and depressive disorder and eating disorders in male and female subjects. In female subjects, an association was found between the *MAOB* rs1799836 polymorphism and hyperkinetic disorder since adolescents were more likely to carry the A allele of the *MAOB* rs1799836 polymorphism compared with the G allele. A significant association was found in female subjects between the *MAOB* rs1799836

10. Summary

polymorphism and psychotic and anxiety and depressive disorder because G allele carriers had more frequent psychotic, anxiety and depressive disorder than A allele carriers. In all participants *MAOB* rs1799836 A allele was associated with the severity of anxious symptoms. These results reveal that the presence of the *COMT* rs4680 A allele represents a risk factor for the development of aggression in male subjects, while in female subjects the *DBH* rs1611115 CT genotype is associated with the development of verbal aggression. These results suggest that the selected polymorphisms can be used as biomarkers for prediction, and therefore prevention and possible effective treatment of aggression.

11. POPIS KRATICA

11. POPIS KRATICA

- ACD – acid-citrat-dekstroza (eng. acid citrat dextrose)
- ACTH – adrenokortikotropni hormon
- ADHD – poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću
- ANOVA – Kruskal-Wallisova analiza varijance
- BAI – Beckov protokol za anksioznost (eng. Beck Anxiety Inventory)
- BDI – Beckova samoocjenska skala za depresiju (eng. Beck Depression Inventory)
- C – citozin
- CBCL – Skala za procjenu ponašanja u djece (eng. Child Behavior Checklist)
- COMT – katehol-O-metil transferaza
- COMT Val^{108/158}Met (rs4680) – funkcionalni polimorfizam gena COMT
- CRH – adrenokortikotropni hormon (hormon koji oslobađa kortikotropin)
- CSF – cerebro-spinalna tekućina
- CTH – adrenokortikotropni hormon (kortikotropin)
- DA – dopamin (3,4-dihidoksifenetilamin)
- DAT – dopaminergički transporter
- DBH – dopamin beta-hidroksilaza
- DHPG – 3,4-dihidoksifenilglikol
- DNA – deoksiribonukleinska kiselina
- DOPA – dihidoksifenilalanin
- DOPAC – dihidoksifeniloctena kiselina
- DSM-IV – dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, četvrto izdanje
- DSM-V – dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, peto izdanje
- FSH – folikulo-stimulirajući hormon
- GABA – gama-aminomaslačna kiselina
- GH – hormon rasta
- GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon (hormon koji oslobađa hormon rasta)
- 5-HIAA – 5-hidroksiindolactena kiselina
- HR – hormon rasta
- 5-HT – 5-hidroksitriptamin (serotonin)
- 5-HT1A – serotoninergički receptor 1A
- 5-HT2A – serotoninergički receptor 2A
- 5-HT1A/1B – serotoninergički receptor 1A/1B

5-HTT – serotoninergički transporter
5-HTTLPR – polimorfna regija vezana za promotor gena serotoninergičkog transportera
HVA – homovanilična kiselina
ITM – indeks tjelesne mase
LH – luteinizirajući hormon
MAF – učestalost rjeđeg alela (engl. minor allele frequency)
MAO – monoaminooksidaza
MAO-A – monoaminooksidaza tipa A
MAO-B – monoaminooksidaza tipa B
Met – metionin
MHPG – 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol
MKB-10 – međunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija
mRNA – informacijska ribonukleinska kiselina
3-MT – 3-metoksitiramin
NFQ – utišivač fluorescencije (eng. nonfluorescent quencher)
OAS – Samoocjenska skala za procjenu agresivnosti (eng. Overt aggression symptom check list)
ODD – opozicijski poremećaj (eng. Oppositional Defiant Disorder)
PCL-YV – Hare skala psihopatije za mladež (eng. The Hare Psychopathy Checklist: Youth Version)
PCR – metoda lančane reakcije polimerazom (engl. polymerase chain reaction)
PEA – fenetilamin (engl. Phenethylamine)
PRL – prolaktin
PTSP – posttraumatski stresni poremećaj
RCLB – pufer za lizu eritrocita (engl. red cell lysis buffer)
SIPUS – selektivni inhibitor ponovnog unosa serotonina
SNAP-IV – Swanson, Nolan i Pelham upitnik IV (eng. Swanson, Nolan, and Pelham Questionnaire IV - Teacher and Parent Rating Scale)
SŽS – središnji živčani sustav
T – timidin
T3 – trijodtironin
T4 – tiroksin
TRH – tireotropin
TSH – tireostimulirajući hormon

uVNTR – uzvodno varijabilni broj tandemskih ponavljanja (engl. The upstream variable number of tandem repeats)

Val – valin

VMA – vanilmandelična kiselina

VMAT2 – vezikularni monoamiergički transporter tipa 2

12. ŽIVOTOPIS

12. ŽIVOTOPIS

Vlatka Kovač rođena je 19. srpnja 1973. godine u Osijeku. Osnovnu školu je završila u Osijeku, Jezičnu gimnaziju u Osijeku, a završni razred srednjoškolskog obrazovanja u Hamiltonu (Ontario, Kanada) u Cathedral Girls High School. Školovanje nastavlja na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu – Studij medicine u Osijeku, a kasnije upisuje i Sveučilišni poslijediplomski interdisciplinarni doktorski studij „Molekularne bioznanosti“ na Sveučilištu Josip Juraj Strossmayer u Osijeku u suradnji sa Institutom Ruđer Bošković u Zagrebu i Sveučilištem u Dubrovniku.

Po završetku studija radila je u Domu zdravlja Beli Manastir, zatim u Pliva d.d. U KBC Osijek se zapošljava 2008. godine kada i započinje specijalizaciju iz Psihijatrije. Nakon položenog specijalističkog ispita 2012. godine radi kao odjelni psihijatar u Zavodu za dječju i adolescentnu psihijatriju. Subspecijalist je dječje i adolescentne psihijatrije od 2015. godine.

Autorica je i koautorica više znanstvenih i stručnih publikacija, poglavlja u knjigama, postera, te je sudjelovala na raznim znanstvenim i stručnim skupovima, te projektima.

Članica je Hrvatskog psihijatrijskog društva, Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog zbora.

Udana je, majka dvoje djece.