

Polimorfizmi gena serotoniniskog receptora 2A i agresivno ponašanje u adolescenata s poremećajem ophođenja

Kerum, Antonia

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:894394>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Antonia Kerum

Polimorfizmi gena serotoninskog receptora 2A i agresivno ponašanje
u adolescenata s poremećajem ophođenja

Diplomski rad

Zagreb, 2021. godina

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Antonia Kerum

Serotonin receptor 2A gene polymorphisms and aggressive behavior
in adolescents with behavioral disorders

Master thesis

Zagreb, 2021. godina

Ovaj rad je izrađen u Laboratoriju za molekularnu neuropsihijatriju, na Zavodu za molekularnu medicinu, Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu, pod vodstvom dr. sc. Gordane Nedić Erjavec, znanstvene suradnice IRB. Rad je predan na ocjenu Biološkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, radi stjecanja zvanja magistre eksperimentalne biologije.

ZAHVALE

Hvala mojoj mentorici dr. sc. Gordani Nedić Erjavec na stručnom vodstvu, strpljenju i pomoći tijekom izrade rada. Također, hvala i prof. dr. sc. Dubravki Hranilović.

Najveću zahvalu iskazujem svojoj obitelji, a posebno baki Ani, na vječnoj potpori, razumijevanju i vjeri u mene. Veliko hvala i mojim prijateljicama Ivani, Ivoni, Matei i Petri što su svako učenje tijekom studija učinile manje stresnim i što su uvijek bile tu za mene. Hvala i svima onima koje nisam poimence spomenula, a uvijek su mi pružili podršku i riječi ohrabrenja.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Biološki odsjek

Diplomski rad

Polimorfizmi gena serotoninskog receptora 2A i agresivno ponašanje u adolescenata s poremećajem ophođenja

Antonia Kerum

Rooseveltov trg 6, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Agresivno ponašanje je uočljiva manifestacija agresije te se definira kao bilo koji čin s ciljem izazivanja štete, boli ili ozljede. Agresija se povezuje s poremećajima u kortikolimbickoj mreži, a na razini neurotransmitera, povezuje se s promjenama u serotoninskom sustavu. Prijašnje studije upućuju na povezanost pojedinih polimorfizama gena serotoninskog receptora 2A (*HTR2A*) s agresivno-impulzivnim osobinama ili adolescentskim antisocijalnim ponašanjem. Cilj ovog rada bio je ispitati povezanost genotipova s obzirom na polimorfizme rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A* i težine agresivnog ponašanja kod adolescenata s poremećajem ophođenja i parcijalnim sindromom kod kojih su za procjenu agresivnog ponašanja korištene samoocjenska ljestvica za procjenu agresivnosti AG-87 i ljestvica otvorene agresivnosti-modificirana verzija (OAS-M). Studija je uključila 227 adolescenata muškog spola podijeljenih u 4 skupine, ispitanici s težim i ispitanici s lakšim poremećajem ophođenja, ispitanici s parcijalnim sindromom te zdravi kontrolni ispitanici. Na temelju dobivenih rezultata, nameće se zaključak da ne postoji povezanost polimorfizama rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A* i agresivnog ponašanja u muških adolescenata s poremećajem ophođenja. Evidentan je samo blagi utjecaj genotipa s obzirom na polimorfizam rs2070040 gena *HTR2A* na ukupan broj bodova ostvarenih na ljestvici OAS-M.

(59 stranica, 11 slika, 16 tablica, 118 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici.

Ključne riječi: serotoninski receptor 2A, agresivno ponašanje, poremećaj ophođenja, muški adolescenti

Voditelj: dr. sc. Gordana Nedić Erjavec, znanstveni suradnik

Suvoditelj: prof. dr. sc. Dubravka Hranilović

Ocjenitelji: prof. dr. sc. Antun Alegro, prof. dr. sc. Dubravka Hranilović, izv. prof. dr. sc. Jasna Lajtner

Rad prihvaćen: 17.2.2021.

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb

Faculty of Science

Department of Biology

Master thesis

Serotonin receptor 2A gene polymorphisms and aggressive behavior in adolescents with behavioral disorders

Antonia Kerum

Rooseveltovo trg 6, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Aggressive behavior is a visible manifestation of aggression and it is defined as any act aimed at causing harm, pain or injury. Aggression is associated with disturbances in the corticolimbic network, and at the neurotransmitter level, it is associated with changes in the serotonergic system. Previous studies suggest the association of different serotonin receptor 2A (*HTR2A*) gene polymorphisms with aggressive-impulsive traits or antisocial behavior in adolescence. The aim of this study was to examine the association of genotypes according to polymorphisms rs2070040 and rs9534511 of the *HTR2A* gene and severity of aggressive behavior in adolescents with behavioral disorders and partial syndrome in whom the aggressive behavior was evaluated by self-administered aggression scale AG-87 and the overt aggression scale modified (OAS-M) version. The study included 227 male adolescents divided into 4 groups, subjects with severe and subjects with mild conduct disorder, subjects with partial syndrome and healthy control subjects. Based on the obtained results, it is concluded that there is no association between rs2070040 and rs9534511 polymorphisms of the *HTR2A* gene and aggressive behavior in male adolescents with conduct disorder. Only a slight influence of genotype with respect to the rs2070040 polymorphism of the *HTR2A* gene on the total OAS-M score is evident.

(59 pages, 11 figures, 16 tables, 118 references, original in: croatian)

This thesis is deposited in Central Biological Library

Keywords: serotonergic receptor 2A, aggressive behavior, conduct disorder, male adolescents

Supervisor: Dr. Gordana Nedić Erjavec, Research Assoc.

Co-supervisor: Dr. Dubravka Hranilović, Prof.

Reviewers: Dr. Antun Alegro, Prof., Dr. Dubravka Hranilović, Prof., Dr. Jasna Lajtner, Assoc. Prof.

Thesis accepted: 17.2.2021.

POPIS KRATICA

IA – impulzivna agresija

PA – planirana agresija

ADHD – poremećaj pažnje s hiperaktivnošću

PFC – prefrontalni korteks

5-HT – 5-hidroksitriptamin, serotonin

PET – pozitronska emisijska tomografija

AG-87 – samoocjenska ljestvica za procjenu agresivnosti

AG-87tot – ukupan broj bodova prema AG-87

AG-87vm – manifestna verbalna agresivnost

AG-87fm – manifestna fizička agresivnost

AG-87in – neizravna agresivnost

AG-87vl – latentna verbalna agresivnost

AG-87fl – latentna fizička agresivnost

AG-87m/l – omjer manifestne i latentne agresivnosti

OAS-M – ljestvica otvorene agresivnost-modificirana verzija

OAS-Mtot – ukupan broj bodova prema OAS-M, domena agresivnosti

OAS-Mverb – verbalni ispadi ili prijetnje drugim osobama

OAS-Mobj – namjerni fizički napadi na vlastitu ili tuđu imovinu ili životinje

OAS-Mpear – namjerni fizički napadi na druge osobe

OAS-Mself – namjerni fizički napadi na sebe, uključujući namjere suicida

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1. Agresivno ponašanje.....	1
1.2. Poremećaj ophođenja.....	4
1.3. Regije mozga uključene u agresivno ponašanje	6
1.4. Serotonin i serotoniniski receptor	7
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	12
3. MATERIJALI I METODE	13
3.1. Ispitanici	13
3.2. Izolacija DNA iz krvi metodom izoljavanja.....	15
3.3. Određivanje genotipova metodom polimerazne lančane reakcije u stvarnom vremenu 17	
3.4. Statistička obrada podataka.....	19
4. REZULTATI	20
4.1. Ovisnost broja ostvarenih bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o dobi, dijagnozi i HTR2A genotipovima.....	20
4.2. Ovisnost broja ostvarenih bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o dobi, dijagnozi i haplotipovima gena <i>HTR2A</i>	23
4.3. Raspodjela genotipova i haplotipova po dijagnozama	24
4.4. Ovisnost broja bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o dijagnozi	27
4.4.1. Ovisnost broja bodova na ljestvici AG-87 o dijagnozi.....	27
4.4.2. Ovisnost broja bodova na ljestvici OAS-M o dijagnozi	28
4.5. Ovisnost broja bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o polimorfizmima gena <i>HTR2A</i>	30
5. RASPRAVA	43
6. ZAKLJUČAK.....	47
7. LITERATURA	48
8. ŽIVOTOPIS.....	59

1. UVOD

1.1. Agresivno ponašanje

Agresivno ponašanje je vidljiva manifestacija agresije izražena fizički, psihološki ili verbalno, s ciljem izazivanja štete, boli ili ozljede (Zirpoli, 2008). Često se javlja u komorbiditetu s drugim psihijatrijskim poremećajima (depresija, bipolarni poremećaj, posttraumatski stresni poremećaj, poremećaj pažnje s hiperaktivnošću) kao jedan od simptoma (Seo i sur., 2008). Može se očitovati tokom cijelog života, od ranog djetinjstva do starije dobi, a na pojavu agresivnog ponašanja utječu brojni biološki, socijalni i okolišni faktori (Liu i sur., 2013).

Agresivno ponašanje donekle je prisutno kod svih ljudi te može služiti kao mehanizam prilagodbe, ali može postati i patološko i trajno. Razlikuje se prosocijalno ili adaptivno agresivno ponašanje i neprilagođeno, asocijalno agresivno ponašanje (Gurnani i sur., 2016). Pritom se neprilagođeno agresivno ponašanje dijeli na impulzivnu agresiju (IA) koja je neplanirana i reaktivna, a agresor ishod doživljava u negativnom svjetlu, i planiranu agresiju (PA) koja je često prikrivena i iako može biti povezana s negativnom emocijom, agresor predviđa pozitivan ishod. Impulzivna agresija je podložna farmakološkom i psihosocijalnom tretmanu, a PA je podložnija psihosocijalnom tretmanu (Gurnani i sur., 2016).

Rizični čimbenici za IA javljaju se u ranoj dobi, između 4. i 5. godine, a za PA nešto kasnije, između 6. i 7. godine (Dodge i sur., 1997; Vitaro i sur., 2002). Vrlo je važno razlikovati patološko agresivno ponašanje od uobičajenih razvojnih faza agresivnog ponašanja. Na razvoj agresivnog ponašanja utječu traume iz djetinjstva (što je veće izlaganje traumama veći je rizik za razvoj agresivnog ponašanja), seksualno zlostavljanje, rastavljeni roditelji koji su u svađi, siromaštvo, stroga disciplina, prijateljstvo s delikventima, život u susjedstvu s velikom stopom kriminala, odbacivanje od strane društva (Hong i Espelage, 2012).

Agresivno ponašanje manifestira se na različite načine ovisno o dobi osobe. U ranom djetinjstvu smatra se dijelom normalnog razvojnog procesa i najčešće se očituje fizički dok djeca ne razviju verbalne vještine (Ferris i Grisso, 1996). Polaskom u školu, razvijanjem odnosa i socijalnom interakcijom, agresivno ponašanje može se očitovati prema vršnjacima (zadirkivanje, razdražljivost, tuča) (Greydanus i sur., 1992). Pojava agresivnog ponašanja kod djece objašnjava se teorijom socijalnog učenja koja kaže da se agresivno ponašanje usvojilo

promatranjem osoba kojima je dijete okruženo (Herrera i McCloskey, 2003). Ulogu u nastanku agresivnog ponašanja imaju i nasilje u obitelji, televizijski program, utjecaj roditeljstva (Herrera i McCloskey, 2003). Tijekom adolescencije može doći do ozbiljnijeg agresivnog ponašanja pa čak i nasilja. Ono može biti način stjecanja popularnosti, iskazivanja dominacije nad drugima ili motivirano strahom od gubitka društvenog položaja (Lopez i Emmer, 2002). Postoji podskupina agresivnog ponašanja koja se pojavljuje u adolescenciji, a nestaje u ranoj odrasloj dobi, nazvana antisocijalno ponašanje ograničeno na adolescenciju (Moffit i Caspi, 2001). U odrasloj dobi agresivno ponašanje može eskalirati u ozbiljnija nasilna djela kao što su nasilje u obitelji i nasilje nad djecom, seksualno zlostavljanje, ubojstvo, a često se povezuje sa zloupotrebom određenih supstanci poput alkohola i droge (Liu i sur., 2013). Kod starijih ljudi, agresivno ponašanje često se vidi kod dementnih ljudi, kod štićenika domova za starije i nemoćne, koji određeni oblik skrbi i njege mogu protumačiti kao zadiranje u privatnost (pomoć pri kupanju, korištenju toaleta) (Zeller i sur., 2009).

Što se tiče genetskih faktora koji utječu na agresivnost, nije pronađen samo jedan gen koji bi bio povezan s agresivnim ponašanjem (Padurariu i sur., 2016). Smatra se da polimorfizmi određenih gena uključenih u razne neurotransmitterske sustave i strukturalne komponente regija mozga poput gena koji kodiraju za monoaminoooksidazu i gena uključenih u metabolizam serotonina utječu na pojavu agresivnog ponašanja (Bortolato i sur., 2011).

Za procjenu agresivnog ponašanja potreban je raznolik pristup. Početni korak postavljanja dijagnoze je intervju s pacijentom i njegovom obitelji, a nužno je informirati se i kod drugih osoba u pacijentovom životu (učitelji, rodbina). Procjena mentalnog statusa važna je u identificiranju kognitivnih emocionalnih sposobnosti i može biti korisna u predviđanju odgovora na liječenje. Razvijeno je nekoliko psihometrijskih instrumenata koji se koriste za procjenu agresivnosti: Connerova ocjenska ljestvica za roditelje i učitelje (eng. *Conner's Parent and Teacher Rating Scale*) (Conners i sur., 1998a, b), Lista provjere dječjeg ponašanja (eng. *Child Behavior Checklist; CBCL*) (Achenbach, 1999), Lista poremećaja ponašanja (eng. *Aberrant Behavior Checklist; ABC*) (Aman i sur., 1985) i Nisongerov obrazac za procjenu ponašanja djece (eng. *Nisonger Child Behavior Rating Form; NCBRF*) (Aman i sur., 1996). Navedeni instrumenti nisu usmjereni isključivo ka procjeni agresivnog ponašanja, ali sadrže podljestvice koje to omogućuju. Specifičnije podatke daju Ljestvica za procjenu agresije kod djece (eng. *Children's Aggression Scale; CAS*) (Halperin i sur., 2003), Ljestvica otvorene agresivnosti-modificirana verzija (eng. *Overt Aggression Scale-Modified; OAS-M*) (Yudofsky

i sur., 1986) te Buss-Perry upitnik za agresiju (eng. *Buss-Perry Aggression Questionnaire*) (Buss i Perry, 1992).

Liječenje agresivnog ponašanja temelji se na razumijevanju prirode, težine i konteksta simptoma agresivnog ponašanja, psiholoških, bihevioralnih i kognitivnih pretpostavki, a u obzir se uzima i profil rizičnih i zaštitnih čimbenika svojstvenih pacijentu te je potrebno obratiti pozornost i na intenzitet i razvojni tijek simptoma, kao i na potencijalne posljedice (Gurnani i sur., 2016). Ponekad, ako je dijete ili adolescent već ozlijedilo druge ljude, potrebna je hospitalizacija sa ili bez korištenja sedativa u liječenju (Gurnani i sur., 2016).

Razlikuju se dva pristupa liječenju agresivnog ponašanja kod mladih. Jedan pristup je zasnovan na tretiranju vidljivih simptoma agresivnog ponašanja, a drugi je liječenje osnovnog poremećaja (pod pretpostavkom da je identificiran) (Connor i sur., 2002).

Na temelju nalaza kliničkih istraživanja razvijeno je nekoliko smjernica za liječenje agresivnog ponašanja kod mladih. Preporuke za tretman agresivne mladeži antipsihoticima ili TRAAJ (eng. *Treatment Recommendations for the use of Antipsychotics for Aggressive Youth*) smjernice (Pappadopulos i sur., 2003) nude preporuke u nekoliko koraka. Prvi korak je psihosocijalni tretman, a slijedi ga upotreba lijekova usmjerenih na osnovni poremećaj (ukoliko je dijagnosticiran). Preporuča se izbjegavanje korištenja nekoliko lijekova istovremeno. Ako psihosocijalni tretman i lijekovi nisu pomogli, preporuča se korištenje atipičnih antipsihotika. U početku se prepisuje mala doza koja se postepeno povećava. Potrebno je barem 2 tjedna praćenja djelovanja antipsihotika prije nego ga se odbaci kao neučinkovitog (Pappadopulos i sur., 2003).

Nekoliko lijekova pokazalo se učinkovitima u liječenju agresivnog ponašanja i komorbiditeta. Psihostimulansi su se pokazali učinkovitima u liječenju ADHD-a, ali i simptoma poremećaja ophođenja i poremećaja protivljenja i odbijanja (ODD) koji mogu biti u komorbiditetu s ADHD-om (Gadow i sur., 2008). Nestimulativni lijekovi, kao što je atomoksetin, imaju dulje vrijeme djelovanja i mogu se koristiti u liječenju ADHD-a i agresivnog ponašanja (Ledbetter, 2006). Klonidin se pokazao dobar u reduciranju agresivnosti kod mladih s ADHD-om (Hazel i Stuart, 2003), a guanfacin povećava toleranciju na frustraciju i smanjuje iritabilnost, simptome prisutne kod mladih s dijagnosticiranom impulzivnom agresijom (Connor i sur., 2010). Također, nekoliko istraživanja (Findling i sur., 2000; Armenteros i sur., 2007) pokazalo je da antipsihotici druge generacije mogu biti učinkoviti u liječenju agresije i ADHD-a, iako u tu svrhu nisu odobreni od strane Američke udruge za nadzor

hrane i lijekova (eng. *Food and Drug Administration*; FDA) pa se moraju koristiti s dodatnim oprezom. Smanjenje impulzivnosti i agresivnosti zabilježeno je i pri korištenju serotoninskih i dopaminskih antidepresiva (Bond, 2005). Lijekovi koji se propisuju za liječenje agresivnog ponašanja trebaju se propisivati s oprezom te je neophodno dobro motriti pacijente ovisno o sigurnosnim rizicima. Liječenje djece i adolescenata s agresivnim ponašanjem je velik prioritet kako bi se smanjio rizik od loših ishoda kao što su delikvencija, zloupotreba supstanci i antisocijalno ponašanje (Gurnani i sur., 2016).

1.2. Poremećaj ophođenja

Prema petom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja (DSM-V) (APA, 2013) poremećaj ophođenja se definira kao mentalni poremećaj u kojem se uočava ponavljajući i ustrajni obrazac ponašanja u kojem se krše osnovna prava drugih ili glavne društvene norme. Karakterizira ga antisocijalno i agresivno ponašanje kao što je narušavanje prava drugih, fizička agresija prema ljudima i životinjama, uništavanje imovine i narušavanje pravila. Za dijagnosticiranje poremećaja ophođenja potrebno je da unazad 12 mjeseci budu prisutna barem 3 od ukupno 15 simptoma, od toga 1 simptom u zadnjih 6 mjeseci. Pritom je moguće razlikovati 3 podtipa poremećaja ophođenja na temelju dobi pojavnosti: u djetinjstvu, u adolescenciji i nespecificirani.

Poremećaj se javlja češće kod muškaraca nego kod žena, a prevalencija na svjetskoj razini iznosi 2-2,5% (Polanczyk, 2015). Poremećaj ophođenja koji se javlja u djetinjstvu predviđa lošiju prognozu i povećan rizik od kriminalnog ponašanja za razliku od poremećaja ophođenja koji se javlja u adolescenciji (Moffit i sur., 2002). Također, osobe s poremećajem ophođenja imaju povećan rizik za razvijanje poremećaja raspoloženja i poremećaja povezanih sa zloupotrebom supstanci (Fergusson i sur., 2005).

Djeca kojoj je poremećaj ophođenja dijagnosticiran ranije u djetinjstvu već u predškolskom razdoblju pokazuju blage probleme u ponašanju koji se s godinama povećavaju (Frick i Viding, 2009) za razliku od djece kojoj je poremećaj dijagnosticiran u adolescenciji, (Moffit, 2006). Tako je vjerojatnije da će djeca s poremećajem dijagnosticiranim u djetinjstvu pokazivati agresivno ponašanje tijekom cijelog djetinjstva i adolescencije, a kasnije tokom života mogu pokazivati i antisocijalno i kriminalno ponašanje. Poremećaj ponašanja dijagnosticiran u djetinjstvu povezan je s neuropsihološkim i kognitivnim deficitima te ta djeca

imaju problema s regulacijom emocija, impulzivnošću i pozornošću, a najčešće potječu iz nestabilnih obitelji (Moffit, 2006).

Djeca s poremećajem dijagnosticiranim u adolescenciji pokazuju pretjeranu tinejdžersku pobunu, više nego što inače tinejdžeri pokazuju prema roditeljima i drugim autoritativnim figurama (Brezina i Piquero, 2007). Prema Moffitu (2006) ova pobuna rezultat je pogrešnog načina iskazivanja zrelosti i stjecanja statusa odrasle osobe. Ovo ponašanje najčešće prođe tokom adolescencije, ali u nekim slučajevima se može i zadržati te rezultirati isključivanjem iz škole, kriminalnim aktivnostima ili zloupotrebom supstanci (Odgers i sur., 2008).

Brojni čimbenici utječu na nastanak poremećaja ophođenja. Od prenatalnih čimbenika veliki utjecaj imaju pušenje, alkohol, droga, stres i tjeskoba majke tijekom zadnjeg tromjesečja trudnoće (MacKinnon i sur., 2018). Perinatalni faktori uključuju komplikacije tijekom poroda, lošu prehranu i loše roditeljstvo te izloženost teškim metalima kao što je olovo (Murray i sur., 2016). Tokom poroda može doći do hipoksije što narušava subkortikalne strukture i bijelu tvar, a loša prehrana može dovesti do neurokognitivnih oštećenja koja povećavaju rizik od nastanka poremećaja ophođenja (Kim i sur., 2015). Loše roditeljstvo, odnosno roditelji koji su često grubo, viču i kažnjavaju djecu također povećavaju rizik od nastanka poremećaja (Johnson i sur., 2017). Od ostalih čimbenika tu je utjecaj vršnjaka, nizak socioekonomski status, siromaštvo, nasilje (Boden i sur., 2010).

Osobe s poremećajem ophođenja lošije prepoznaju facijalne i vokalne emocije, imaju smanjenu empatiju i teže donose odluke (Stevens i sur., 2001). Također, uočena je smanjena veličina i funkcionalnost amigdale i prefrontalnog korteksa, kao i pripadajućih kortikalnih struktura orbitofrontalnog korteksa i anteriornog cingulatnog korteksa (McDonough-Caplan i Beauchaine, 2018).

Za dokazivanje poremećaja ophođenja koristi se nekoliko metoda od kojih su najčešće upotrebljavane ljestvice za ocjenjivanje koje ispunjavaju roditelji ili učitelji, a uključuju niz uobičajenih problema s ponašanjem za koje se kasnije utvrđuje jesu li normalni za dijete određene dobi. Cilj uspješnog liječenja je poboljšati regulaciju emocija, unaprijediti moralni razvoj i socijalne vještine, poboljšati obrazovanje i povećati zaposlenost kako bi se smanjila stopa kaznenih djela. S obzirom na veliku ulogu obitelji u životu pacijenta, psihosocijalne intervencije obavljaju se u obiteljskom kontekstu (McMahon i Kotler, 2006). Ukoliko one nisu dovoljne, moguća je i primjena antipsihotika (Fairchild i sur., 2019). Jedan od načina liječenja

poremećaja ophođenja je prevencija. Upravo djeca kojoj je poremećaj dijagnosticiran rano u djetinjstvu imaju veću tendenciju za razvoj antisocijalnog ponašanja kasnije u životu. Postoji niz programa nazvanih Trening roditeljskih vještina (eng. *Parent Management Training*; PMT) koji su se pokazali učinkovitim u reduciranju simptoma poremećaja ophođenja (Kazdin i sur., 2006). Ovi programi uče roditelje kako razviti i implementirati određene načine reagiranja djeteta u nepredvidivim situacijama, kako poboljšati kvalitetu odnosa roditelja i djeteta te kako koristiti efektivnije strategije u razvoju discipline (McMahon i Forehand, 2003). Pritom intervencije koje se koriste u liječenju poremećaja ophođenja trebaju biti raznolike, utjecati na više faktora rizika i trebaju biti individualizirane. Iako FDA nije odobrila psihofarmakološke tretmane za liječenje poremećaja ophođenja, neki psihotropni lijekovi su se pokazali učinkovitim u kontroliranju simptoma poremećaja. Tako se impulzivna agresija, za razliku od planirane agresije, pokazala podložna lijekovima bilo da se javlja kao simptom poremećaja ophođenja ili nekog drugog psihijatrijskog poremećaja (Campbell i sur., 1992).

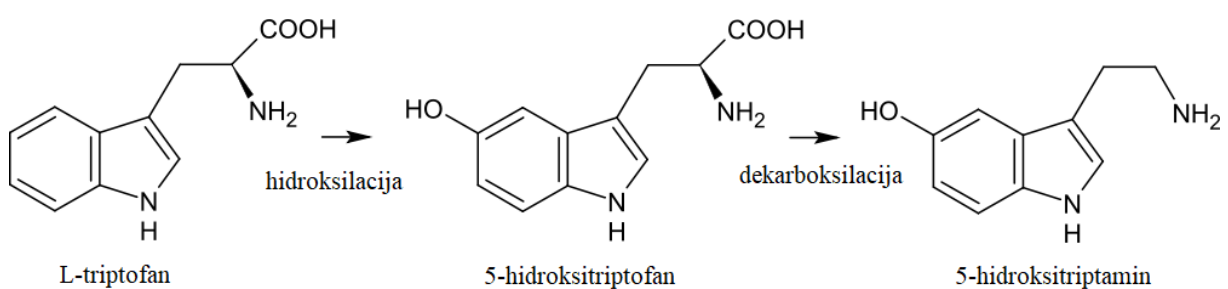
1.3. Regije mozga uključene u agresivno ponašanje

U procesiranju emocionalnih događaja, uključujući i agresivno ponašanje, sudjeluju subkortikalne regije mozga, posebice limbički sustav i amigdala, ali i nekoliko kortikalnih regija. Amigdala posreduje u osjećajima straha, obrambenim reakcijama, emocionalnom učenju i motivaciji (Cardinal i sur., 2002). Oštećenja limbičkog sustava i prefrontalnog korteksa (PFC) negativno utječu na kogniciju, memoriju i procesiranje emocija (Damasio, 1996). Da u aktivaciji i inhibiciji agresivnog ponašanja sudjeluju limbički sustav, dorzo-lateralni prefrontalni korteks i orbito-frontalni korteks, postoji mnogo dokaza. Tako osobe s lezijama u orbito-frontalnom korteksu pokazuju veću tendenciju agresivnom ponašanju nego pacijenti s lezijama u nekim drugim dijelovima mozga (Grafman i sur., 1996). Proučavanjem etiologije poremećaja ponašanja zaključeno je da je agresivno ponašanje okarakterizirano abnormalnom funkcijom amigdale, orbito-frontalnog korteksa, dorzo-lateralnog prefrontalnog korteksa i anteriornog cingulatnog korteksa (Goodman i sur., 2004). Smanjena funkcionalnost PFC-a doprinosi agresivnosti i socijalno neprihvatljivom ponašanju čime osoba šteti sebi i drugima. Nalazi pozitronske emisijske tomografije (PET) pokazuju da je aktivnost orbitofrontalnog prefrontalnog korteksa smanjena za vrijeme agresivnog ponašanja kod zdravih pojedinaca (Pietrini i sur., 2000). Neuronski krugovi uključeni u podlogu agresivnog ponašanja poprilično su opsežni i kompleksni. Agresivno ponašanje može biti povezano sa smanjenom funkcijom

orbito-frontalnog korteksa i dorzo-lateralnog prefrontalnog korteksa, ali i povećanom funkcijom medijalnih temporalnih regija (amigdale) (Brower i Price, 2001). Osobe s agresivnim ponašanjem nisu u mogućnosti regulirati negativne emocije u situacijama ugroze (Davidson i sur., 2000). Ta nemogućnost regulacije emocija može nastupiti zbog oštećenja prefrontalnog korteksa što naposljetku dovodi do nasilnog i agresivnog ponašanja (Davidson i sur., 2000).

1.4. Serotonin i serotoniniski receptor

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) pripada skupini monoaminskih neurotransmitera i jedan je od glavnih neurotransmitera središnjeg živčanog sustava. Većina serotonina sintetizira se u gastrointestinalnom traktu, većinom u enterokromafinskim stanicama, a tek mali dio sintetizira se u živčanom sustavu (Bertrand i Bertrand, 2010). Biosinteza serotonina odvija se u dva koraka (Slika 1), a kreće iz aminokiseline triptofan koja se uz pomoć enzima triptofan-hidroksilaze hidroksilira i nastaje 5-hidroksitriptofan. Enterokromafinske stanice koriste prvi oblik enzima triptofan hidroksilaze (TPH1), a serotoniniski neuroni u mozgu koriste drugi oblik (TPH2) (Matthes i sur., 2010). Nastali spoj se dekarboksilira u prisustvu enzima dekarboksilaze aromatskih aminokiselina i nastaje 5-hidroksitriptamin (serotonin). Za razgradnju serotonina odgovoran je enzim monoaminoooksidaza. Serotoniniski transporteri imaju ulogu u uklanjanju oslobođenog serotonina iz izvanstaničnog prostora, a na taj način i kontroliraju neurotransmisiju (Hardisty i Stacey, 1955).

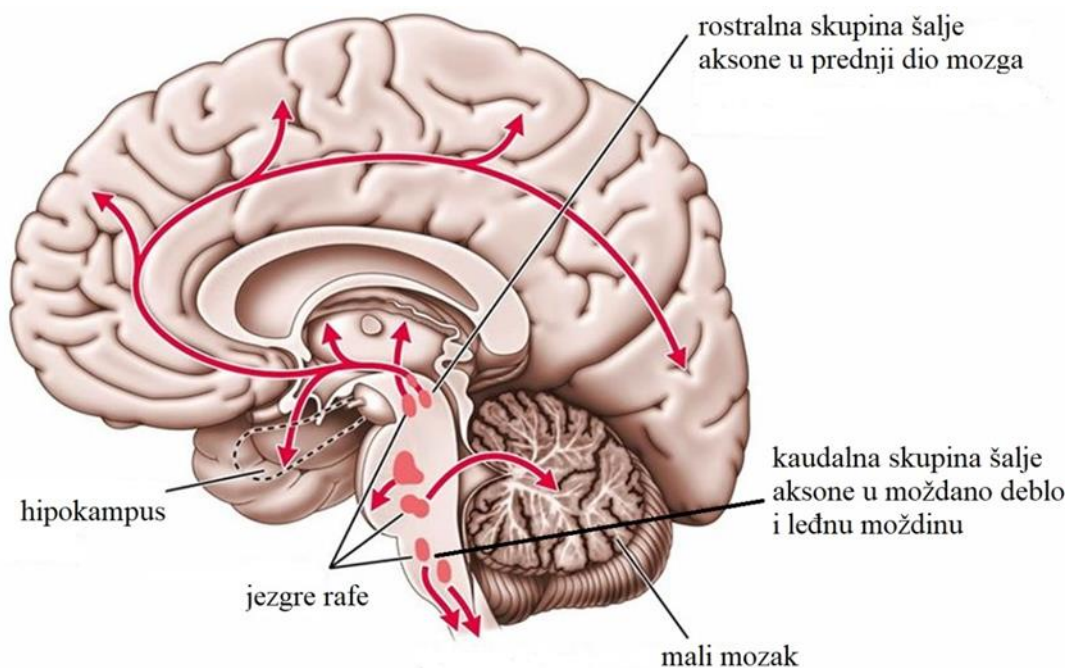


Slika 1. Biosinteza serotonina (preuzeto i prilagođeno prema: <https://brainstuff.org/blog/how-is-serotonin-synthesized-raphe-nucleus>)

Serotonin modulira neuronsku aktivnost i širok spektar neurofizioloških procesa uključujući fine mišićne kontrakcije, tjelesnu temperaturu, apetit, bol, ponašanje i raspoloženje. Zajedno sa svojim receptorima ima važnu ulogu u regulaciji moždanih funkcija te je

poremećena regulacija serotoninskog sustava u patogenezi mnogih psihijatrijskih i neuroloških poremećaja (depresija, anksioznost, agresija, poremećaj spavanja) (Nemeroff i Owens, 2009). Uz pomoć brojnih alata kao što su PET, jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija (SPECT; eng. *single photon emission computed tomography*), magnetska rezonanca (MRI) svakodnevno se otkrivaju nove informacije o funkcijama serotoninskog sustava (Freitas-Ferrari i sur., 2010).

Serotoninski sustav se sastoji od široko razgranatih neurona sa slabo mijeliniziranim ili nemijeliniziranim aksonima koji inerviraju gotovo sve jezgre mozga. Ovi neuroni dijele se u dvije skupine: rostralna skupina smještena u srednjem mozgu i rostralnom dijelu mosta koja šalje aksone u prednji dio mozga i kaudalna skupina smještena u rostralnom dijelu mosta i produljenoj moždini (Slika 2), a svoje aksone šalje moždanom deblu i leđnoj moždini (Hornung, 2003). Od ukupnog broja serotoninskih neurona, 85% njih se nalazi u rostralnoj skupini, a 15% u kaudalnoj. Rostralna skupina sastoji se od neurona smještenih u četiri jezgre nazvane: *interpeduncular*, *caudal linear*, *dorsal raphe* i *median raphe*. Neuroni kaudalne skupine smješteni su u tri jezgre: *raphe magnus*, *raphe obscurus* i *raphe pallidus* (Charnay i Leger, 2010.).



Slika 2. Rostralna i kaudalna skupina serotonergičkih neurona (preuzeto i prilagođeno prema: <https://healthjade.com/serotonin/>)

U etiologiji agresivnog ponašanja ključnu ulogu ima upravo serotonin čije su niske razine povezane s pojavom agresivnosti (Linnoila i Virkkunen, 1992). Kao inhibitorni neurotransmitter središnjeg živčanog sustava, uključen je u nadzor emocija i ponašanja, a time i u inhibiciju agresije (Davidson i sur., 2000). Oštećenja orbitalnog i ventromedijalnog prefrontalnog korteksa dovode se u vezu s pojavom agresivnog ponašanja (Davidson i sur., 2000), a kod agresivnih ispitanika su pronađene abnormalnosti u nalazima neuroloških ispitivanja, EEG studija i snimki mozga (Raine, 2002). Serotonin svoje učinke ispoljava vezanjem na 5-HT receptore koji se nalaze u središnjem i perifernom živčanom sustavu. Serotoninski receptori podijeljeni su u 7 skupina ovisno o načinu signalizacije, a obuhvaćaju nekoliko tipova receptora (Tablica 1). Svi tipovi 5-HT receptora su metabotropni osim 5-HT3 receptora koji su ionotropni. Velik broj serotoninskih receptora nalazi se u određenim dijelovima mozga kao što su *substantia nigra*, hipokampalna formacija, hipotalamus, amigdala, striatum i frontalni korteks (Bockaert i sur., 2010). Svako ponašanje regulirano je brojnim serotoninskim receptorima, a s obzirom da je svaki receptor izražen u nekoliko regija mozga, na taj način serotoninski sustav doprinosi regulaciji nekoliko bihevioralnih procesa (Lesch, 2005).

Tablica 1. Skupine 5-HT receptora i njihovi podtipovi (preuzeto i prilagođeno prema Hoyer, 2019)

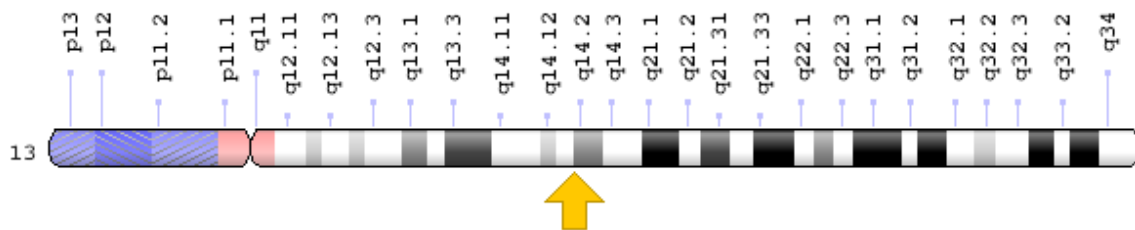
Skupina	5-HT1	5-HT2	5-HT3	5-HT4	5-HT5	5-HT6	5-HT7
Podtip	5-HT1A	5-HT2A	5-HT3A	5-HT4	5-HT5A	5-HT6	5-HT7
	5-HT1B	5-HT2B	5-HT3B		5-HT5B		
	5-HT1D	5-HT2C	5-HT3C				
	5-HT1E		5-HT3D				
	5-HT1F		5-HT3E				

Oslabljena regulacija svake podvrste 5-HT receptora i 5-HT transportera, sintetskih i metaboličkih enzima povezuje se s agresijom (Takahashi i sur., 2012). Od 7 skupina 5-HT receptora najproučavanije su skupine 5-HT1 i 5-HT2 (Takahashi i sur., 2012).

Veza 5-HT receptora i agresivnosti nije jednostavna, već je u njihovu povezanost uključeno više varijabli. Djelovanje antagonista 5-HT2A receptora ima poništavajući učinak na agresiju i stabilizira raspoloženje (Winstanley i sur., 2004) što je jedan od razloga zašto je 5-HT2A receptor u fokusu studija agresivnog ponašanja. Brojna istraživanja otkrila su povezanost polimorfizama 5-HT2A receptora i agresivnog ponašanja (Rosell i Siever, 2015). Zbog velike

rasprostranjenosti i mnogobrojnih utjecaja serotoninskih receptora, lijekovi usmjereni na jedan serotoninski receptor zapravo utječu na nekoliko bihevioralnih procesa (Giorgetti i Tecott, 2004).

Gen *HTR2A* kodira za serotoninski receptor 5-HT_{2A}. Smješten je u regiji 14.2 na duljem (q) kraku 13. kromosoma (Slika 3), sadrži 3 egzona i više od 200 polimorfizama zamjene jedne baze (SNP) (Gonzalez-Castro i sur., 2013). Kod ljudi, miševa i štakora kodira za 471 aminokiselinu. Ekspimiran je najvećim dijelom u mozgu, zatim u mišićima, gastrointestinalnom traktu te krvi. 5-HT_{2A} receptori rasprostranjeni su u perifernim tkivima i središnjem živčanom sustavu (CNS) (Hoyer, 2019).



Slika 3. Pozicija gena *HTR2A* (preuzeto s: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HTR2A>)

Polimorfizmi 5-HT_{2A} receptora dovode se u vezu i sa suicidalnim ponašanjem, a uglavnom se proučavaju polimorfizmi A-1438G (rs6311), T102C (rs6313) i Hys452Tyr (rs6314) (Ben-Efraim i sur., 2012). Jedan od najistaknutijih polimorfizama *HTR2A* gena je T102C (rs6313) koji se, osim sa suicidalnim ponašanjem, dovodi u vezu i s nekim drugim bolestima kao što su depresija (Khait i sur., 2005), shizofrenija (Correa i sur., 2007) i alkoholizam (Wrzosek i sur., 2011). Ovaj polimorfizam je supstitucija citozina za timin na položaju -102 u egzonu 1 (Gonzalez-Castro i sur., 2013). Polimorfizam A-1438G (rs6311) je nukleotidna supstitucija adenina za gvanin na položaju -1438 promotorske regije te je ovaj polimorfizam predložen kao modulator aktivnosti promotora *HTR2A* u neuropsihijatrijskim poremećajima (Parsons i sur., 2004). Iako se rezultati razlikuju u različitim populacijama, ovaj polimorfizam dovodio se u vezu i s poremećajima prehrane (Trace i sur., 2013).

Nedavno (Langevin i sur., 2019) je pronađena značajna povezanost haplotipa s obzirom na dva polimorfizma gena *HTR2A* (rs2070040, rs9534511) uključenih u ovu studiju s općom

delinkvencijom u adolescenata te simptomima antisocijalnog poremećaja osobnosti u ranoj odrasloj dobi. Zbog uloge 5-HT_{2A} receptora u nastanku agresivnog ponašanja i mogućeg utjecaja genskih polimorfizama na funkciju samog receptora, očekivana je povezanost polimorfizama gena *HTR2A* s pojavom i simptomima agresivnog ponašanja.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Hipoteza ovog diplomskog rada je da polimorfizmi gena *HTR2A* utječu na stupanj težine agresivnog poremećaja. Stoga je cilj istraživanja ispitati povezanost genotipova s obzirom na polimorfizme rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A* i težine agresivnog ponašanja određene prema ljestvici za procjenu agresivnosti AG-87 te ljestvici otvorene agresivnosti-modificirana verzija (OAS-M) kod adolescenata s poremećajem ophođenja i parcijalnim sindromom.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Istraživanje je uključilo 227 adolescenata muškog spola podijeljenih u 4 skupine: ispitanici s težim poremećajem ophođenja (N=59), ispitanici s lakšim poremećajem ophođenja (N=61), ispitanici s parcijalnim sindromom (N=65) te zdravi kontrolni ispitanici (N=43). Dijagnoza poremećaja ophođenja i parcijalnog sindroma postavljena je prema kriterijima Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje, 4. izdanje (DSM-IV). Dob ispitanika izražena kao medijan (1.-3. kvartil) iznosila je 16 (15; 18) godina.

Evaluacija ispitanika je provedena u Psihijatrijskoj bolnici za djecu i mladež, Zagreb, Hrvatska. Svim ispitanicima je u detalje objašnjena svrha i postupak istraživanja, a njihovo uključivanje u studiju je provedeno nakon što su oni sami, ili njihovi zakonski zastupnici, potpisali suglasnost za istraživanje. Istraživanje je provedeno uz odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Stručnih i Upravnih vijeća odgojnih domova/domova za mladež i Ministarstva socijalne politike. U studiju nisu uključeni ispitanici koji su ispunjavali sljedeće isključne kriterije: djeca u domovima za zbrinjavanje djece bez odgovarajuće roditeljske skrbi, prisutnost dijagnoze autizma i mentalne retardacije.

Za procjenu agresivnog ponašanja korištena je samoocjenska ljestvica za procjenu agresivnosti AG-87 i ljestvica otvorene agresivnosti-modificirana verzija (OAS-M). Upitnik za mjerenje agresivnosti AG-87 temelji se na pretpostavci da se agresivnost može iskazivati kao prikrivena sklonost agresiji i kao manifestno agresivno ponašanje. Sastoji se od 15 čestica s 5 mogućih odgovora. Čestice se odnose na moguće provocirajuće situacije iz svakodnevnog života na koje ispitanik odgovara na ljestvici od 1-5 (1 – baš nikad se tako ne ponašam, 2 – rijetko se tako ponašam, 3 – ponekad se tako ponašam, 4 – često se tako ponašam, 5 – vrlo često se tako ponašam). Korištenjem ovog upitnika moguće je dobiti zasebne rezultate za svaki oblik agresivnog ponašanja (verbalna manifestna agresija, fizička manifestna agresija, indirektna agresija, verbalna latentna i fizička latentna agresija). Ukupni rezultat, kao odraz opće sklonosti pojedinca agresivnim reakcijama, dobije se zbrajanjem bodova, pri čemu se raspon kreće od 75 do 375 (Keresteš, 1992).

Ljestvica otvorene agresivnosti – modificirana verzija koristi se za ocjenu manifestacija agresivnog ponašanja u nehospitaliziranih pacijenata. Obuhvaća 3 domene (agresivno ponašanje, iritabilnost i suicidalnost) organizirane u 9 podljestvica koje opisuju 55 specifičnih

situacija. Domena agresivnosti organizirana je u 4 podljestvice (1. verbalna agresivnost, 2. agresivnost prema objektima, 3. agresivnost prema drugim osobama, 4. autoagresivnost), domena iritabilnosti u 2 podljestvice (otvorena iritabilnost i subjektivna iritabilnost), a domena suicidalnosti u 3 podljestvice (sklonost suicidu, pokušaji suicida i težina pokušaja suicida). U ovom istraživanju korišteni su samo rezultati domene agresivnosti. Ukupni bodovi domene agresivnosti dobiju se zbrajanjem otežanih bodova podljestvica (bodovi podljestvice 1 se ne mijenjaju, bodovi podljestvice 2 množe se s 2, a bodovi podljestvica 3 i 4 množe se s 3) te maksimalni broj bodova može biti 135.

Osim ukupnih bodova navedenih ljestvica, pri evaluaciji ispitanika u obzir su uzeti i bodovi podljestvica koji se odnose na manifestnu i latentnu verbalnu i fizičku agresiju, indirektnu agresiju te verbalne napade, napade na predmete, druge osobe i samog sebe (Tablica 2).

Tablica 2. Popis korištenih ljestvica i podljestvica za procjenu agresivnosti

Ljestvica	Podljestvica	Opis
Ljestvica za procjenu agresivnosti AG-87	AG-87tot	Ukupan broj bodova prema AG-87
	AG-87vm	Manifestna verbalna agresivnost
	AG-87fm	Manifestna fizička agresivnost
	AG-87in	Neizravna agresivnost
	AG-87vl	Latentna verbalna agresivnost
	AG-87fl	Latentna fizička agresivnost
	AG-87m/l	Omjer manifestne i latentne agresivnosti
Ljestvica otvorene agresivnosti – modificirana verzija (OAS-M), domena agresivnosti	OAS-Mtot	Ukupan broj bodova prema OAS-M, domena agresivnosti
	OAS-Mverb	Verbalni ispadi ili prijetnje drugim osobama
	OAS-Mobj	Namjerni fizički napadi na vlastitu ili tuđu imovinu ili životinje
	OAS-Mpear	Namjerni fizički napadi na druge osobe
	OAS-Mself	Namjerni fizički napadi na sebe, uključujući namjere suicida

Uzorci venske krvi ispitanika (8,5 ml) su prikupljeni u jutarnjim satima natašte u staklene vakuumske (BD Vacutainer; SAD) epruvete s antikoagulansom acid-citrat-dekstroza (ACD).

3.2. Izolacija DNA iz krvi metodom isoljavanja

Biološki materijal korišten u ovom istraživanju bila je puna krv ispitanika pohranjena pri temperaturi od -20 °C. Izolacija genomske DNA iz krvi napravljena je Millerovom metodom isoljavanja (Slika 4) (Miller i sur., 1988).

Kemikalije:

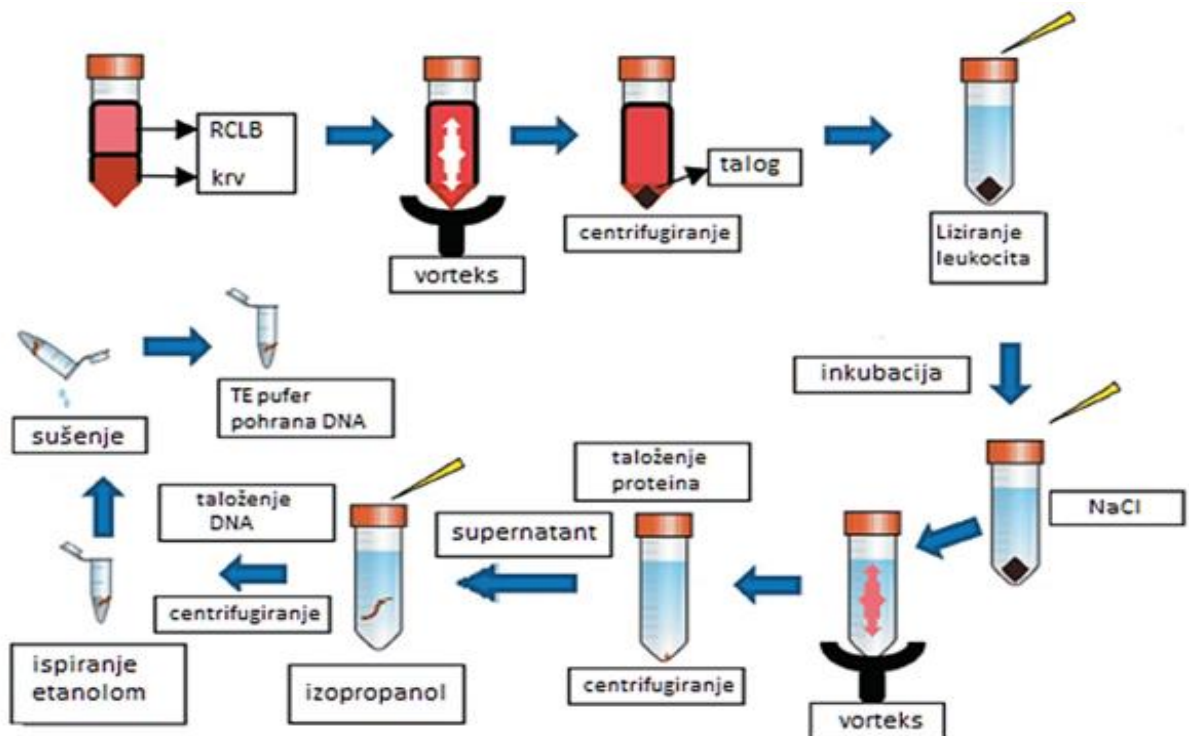
- Pufer za lizu eritrocita, pH 7,6: 10 mM tris (Trizma base, Sigma Aldrich, SAD), 5 mM MgCl₂ (Kemika, Hrvatska), 10 mM NaCl (Kemika, Hrvatska)
- Pufer Na-EDTA, pH 8: 75 mM NaCl (Kemika, Hrvatska), 25 mM Na₂EDTA (Fluka, Švicarska)
- Proteinaza K (TaKaRa Bio, Japan): 20 mg/ml
- Natrijev dodecil sulfat (SDS) (Sigma Alderich, SAD): 10% -tna otopina
- NaCl (Kemika, Hrvatska): 5 M otopina u reH₂O
- Etanol (Gram-Mol, min. 99,5%, p.a.): 75% -tna otopina u reH₂O
- Izopropanol (Gram-Mol, min. 99,5%, pa.a.)
- Pufer Tris-EDTA, pH 7,6: 10 mM Tris (Trizma base, Sigma Alderich, SAD), 1 mM EDTA (Fluka, Švicarska)

Pohranjene uzorke je potrebno odmrznuti pri sobnoj temperaturi te miješati 15 minuta na valjkastoj miješalici. U sterilnu mikroeprijetu od 1,5 ml odvoji se 300 µl krvi i doda 900 µl hladnog pufera za lizu eritrocita (eng. *red cell lysis buffer*, RCLB) te promiješa na rotirajućoj miješalici. Uzorci se ostave 10 minuta na ledu, a zatim centrifugiraju (13 400 x g, 2 min, 4 °C). Supernatant u kojem se nalaze lizirani eritrociti odvoji se mikropipetom, a talog pročisti ponavljanjem postupka resuspendiranja u puferu za lizu eritrocita i centrifugiranja još 3 puta. Na pročišćeni talog doda se 300 µl natrijevog EDTA pufera i 30 µl 10% SDS-a, lagano promiješa i doda 1,5 µl proteinaze K. Uzorci se inkubiraju 2 sata pri temperaturi od 56 °C uz miješanje (500 rpm) na termomiješalici. U ovom postupku dolazi do lize leukocita i membrane jezgre.

Nakon inkubacije uzorci se ohlade pri sobnoj temperaturi i doda se 250 µl 5 M NaCl. Sve skupa se kratko promiješa na rotirajućoj miješalici, a zatim centrifugira (13 400 x g, 5 min,

4 °C). Nakon centrifugiranja DNA se izdvoji u supernatant, a dijelovi stanične strukture u talog. Supernatant se prelije u sterilnu epruvetu od 1,5 ml te se doda 800 µl hladnog izopropanola. Laganim miješanjem došlo je do taloženja DNA te je ona postala vidljiva golim okom. Uzorak se centrifugira 2 minute pri 12 000 x g (4 °C), zatim se odlije supernatant i na talog doda 250 µl 75% etanola. Nakon još jednog centrifugiranja (2 min, 12 000 x g) odlije se supernatant i talog ostavi da se suši na zraku 15-ak minuta. Na osušeni talog doda se 100 µl Tris-EDTA pufera i ostavi oko sat vremena pri temperaturi od 37 °C uz miješanje kako bi se DNA dobro otopila. Tako pripremljeni uzorci pohrane se pri temperaturi od -20 °C.

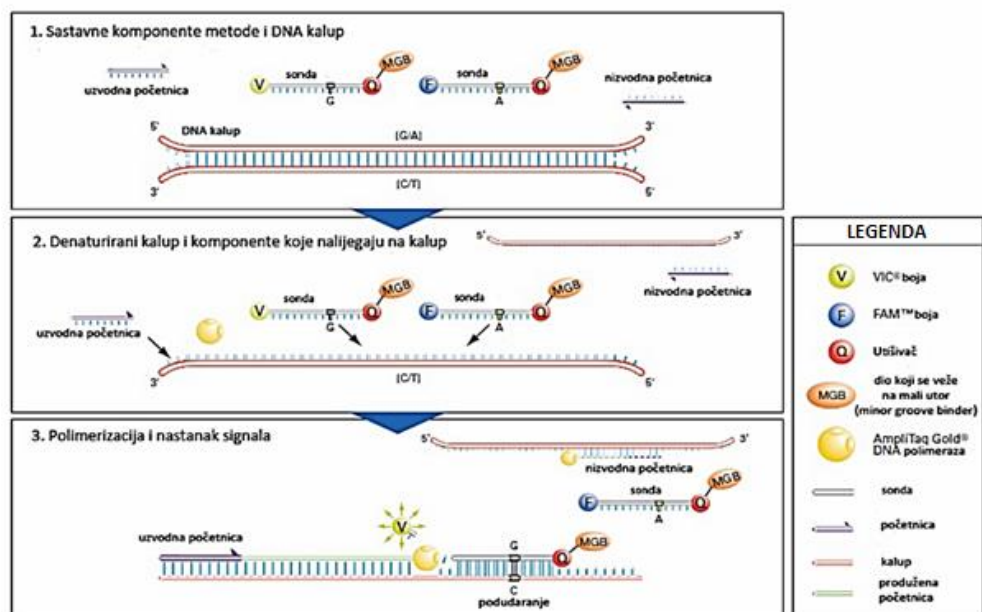
Koncentracija i čistoća dobivene DNA određuje se spektrofotometrijski uz pomoć uređaja NanoDrop 2000c UV-Vis Spectrophotometer (Thermo Scientific, SAD). U prosjeku, koncentracija DNA izolirane metodom isoljavanja iznosi oko 100 ng/µl.



Slika 4. Postupak izolacije DNA iz krvi metodom isoljavanja (Preuzeto iz Nikolac Perković, 2015)

3.3. Određivanje genotipova metodom polimerazne lančane reakcije u stvarnom vremenu

Genotipizacija s obzirom na polimorfizme zamjene jedne baze (SNP, od eng. Single Nucleotide Polymorphism) rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A* na uzorcima izolirane DNA provedena je metodom polimerazne lančane reakcije u stvarnom vremenu (Slika 5) (eng. *real time PCR*) u uređaju ABI Prism 7300 Real time PCR System (Applied Biosystems, Foster City CA) korištenjem komercijalnog kompleta 'TaqMan SNP Genotyping Assay' (Applied Biosystems, SAD) prema uputama proizvođača. Primijenjena je metoda alelne diskriminacije. Reakcijska smjesa korištena pri genotipizaciji sadrži genomsku DNA (DNA kalup), matičnu mješavinu za genotipizaciju (dNTP, termostabilna DNA polimeraza i pripadajući pufer) početnice te dvije fluorescentno obilježene oligonukleotidne sonde koje se specifično vežu na komplementarna polimorfna mjesta na DNA kalupu. Svaka sonda je na 5' kraju obilježena jednom od dviju fluorescentnih boja (VIC ili FAM). Na 3' kraju obje sonde imaju vezan utišavač fluorescencije koji sprječava fluorescenciju kad je sonda vezana za komplementarni slijed. Tijekom produljivanja početnica, DNA polimeraza pocijepa fluorescentnu boju s vezane sonde. Udaljavanjem od prigušivača dolazi do povećavanja fluorescencije što se mjeri uređajem. Ako je zabilježen signal jedne boje, riječ je o homozigotnom genotipu, a ako su zabilježeni signali obje boje, riječ je o heterozigotnom genotipu. Razina fluorescencije bilježi se dva puta, prije početka reakcije umnažanja genomske DNA te po završetku reakcije. Računalni program daje ispis razine fluorescencije za svaku boju u pojedinom uzorku te dobivene rezultate prikazuje grafički.



Slika 5. 5' nukleazni postupak genotipizacije (preuzeto i prilagođeno prema: http://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/cms_040597.pdf)

Sam postupak genotipizacije započinje odmrzavanjem uzorka genomske DNA i pripremom razrijeđenja u vodi kako bi na kraju u reakciji bilo između 1-20 ng DNA. U jažice reakcijske pločice se doda 4,5 µl uzorka DNA. Zatim se dodaje 5,5 µl reakcijske mješavine u kojoj se nalazi po 5 µl TaqMan univerzalne mješavine i 0,5 µl 40 x TaqMan mješavine za genotipizaciju (početnice i probe) ciljanog SNP-a. Reakcijske pločice se zatim zatvore i centrifugiraju 1 minutu pri 1000 x g. Reakcija se odvija prema uvjetima prikazanim u tablici 3.

Tablica 3. Uvjeti PCR reakcije

Vrijeme i temperatura pojedine faze reakcije		
Početni korak	Denaturacija	Vežanje/produljivanje
		40 ciklusa
10 min 95 °C	15 sec 92 °C	1 min 60 °C

3.4. Statistička obrada podataka

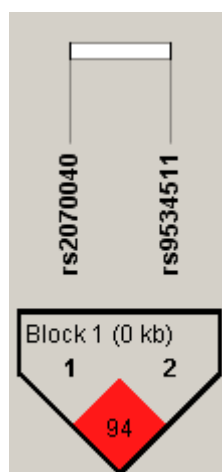
Za statističku obradu podataka korišten je statistički program Sigma Stat 3,5 (Jandell Scientific Corp., SAD). Normalnost distribucije numeričkih podataka, poput dobi i postignutih bodova na ljestvicama za procjenu agresivnog ponašanja, testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. S obzirom da za većinu ljestvica broj bodova nema normalnu distribuciju ($p < 0,05$), sve daljnje usporedbe broja bodova su napravljene neparametrijskim Kruskal-Wallis ANOVA testom. Neravnoteža udruživanja alela gena *HTR2A* testirana je programom Haploview 4.2 (Broad Institute of Harvard and MIT, SAD) (Barrett i sur., 2005). Procjena parova haplotipova za svakog pojedinog ispitanika napravljena je pomoću programskog alata gPLINK 2.050 (Purcell i sur., 2007). Frekvencije genotipova i haplotipova između pojedinih skupina uspoređene su χ^2 -testom. Za procjenu ovisnosti broja ostvarenih bodova na ljestvicama za agresiju o dobi, dijagnozi i *HTR2A* genotipovima, odnosno haplotipovima, korištena je višestruka regresijska analiza. Razina značajnosti α postavljena je na 0,05, a svi korišteni testovi su bili dvosmjerni.

4. REZULTATI

4.1. Ovisnost broja ostvarenih bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o dobi, dijagnozi i *HTR2A* genotipovima

U istraživanje je bilo uključeno 227 adolescenata muškog spola podijeljenih u 4 skupine: ispitanici s težim (N=59) i lakšim (N=61) poremećajem ophođenja, ispitanici s parcijalnim sindromom (N=65) te zdravi kontrolni ispitanici (N=43). Izolirani uzorci DNA ispitanika korišteni su za genotipizaciju s obzirom na dva polimorfizma gena serotoninskog receptora 2A: rs2070040 i rs9534511. Za procjenu agresivnosti korištena je samoocjenska ljestvica za procjenu agresivnosti AG-87 i ljestvica otvorene agresivnosti – modificirana verzija (OAS-M). Osim ukupnih bodova navedenih ljestvica pri evaluaciji ispitanika, uzeti su u obzir i bodovi podljestvica koje se odnose na manifestnu i latentnu verbalnu i fizičku agresiju, indirektnu agresiju te verbalne napade, napade na predmete, druge osobe kao i na samog sebe. Dob ispitanika i broj ostvarenih bodova izraženi su kao medijan (1.; 3. kvartil). Dob ispitanika iznosila je 16 (15; 18) godina.

Neravnoteža udruživanja alela gena *HTR2A* testirana je programom Haploview 4.2 (Broad Institute of Harvard and MIT, SAD) (Barrett i sur., 2005). Procjena parova haplotipova za svakog pojedinog ispitanika napravljena je pomoću programskog alata gPLINK 2.050 (Purcell i sur., 2007). Analiza programom Haploview pokazala je da se dva istraživana polimorfizma nalaze u veznoj neravnoteži (Slika 6) pri čemu su detektirane 4 kombinacije haplotipova od kojih je haplotip AC imao zanemarujuću učestalost (Tablica 4) te je izostavljen iz daljnjih analiza.



Slika 6. Prikaz analize neravnoteže udruživanja između polimorfizama rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A*.

Tablica 4. Haplotipovi gena za serotonininski receptor 5-HT2A

Oznaka haplotipa	Alel <i>HTR2A</i> rs2070040	Alel <i>HTR2A</i> rs9534511	Frekvencija haplotipa
H1	G	C	0,517
H2	A	T	0,398
H3	G	T	0,073
H4	A	C	0,012

Za ispitivanje ovisnosti broja ostvarenih bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o dobi, dijagnozi i genotipovima *HTR2A* korištena je višestruka regresijska analiza (Tablica 5 i Tablica 6). Dobiveni rezultati pokazuju značajan utjecaj dijagnoze na broj ostvarenih bodova u svim podljestvicama AG-87 ($p < 0,001$) (Tablica 5).

Tablica 5. Rezultati višestruke regresijske analize s bodovima podljestvica AG-87 kao zavisnom te s dobi, dijagnozom i genotipovima s obzirom na polimorfizme rs2070040 i rs9534511 gena *HT2RA* kao nezavisnim varijablama.

Ljestvica		AG-87						
Podljestvica		tot	vm	fm	in	vl	fm	m/l
Model	R_{adj}^2	0,411	0,255	0,474	0,341	0,041	0,246	0,057
	F	32,75	16,54	42,05	24,55	2,92	15,84	3,76
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,023	<0,001	0,006
Dob	β	-0,011	0,030	-0,001	0,017	-0,073	-0,049	-0,006
	p	0,846	0,639	0,985	0,773	0,318	0,452	0,936
Dijagnoza	β	0,649	0,518	0,695	0,596	0,213	0,509	0,272
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	<0,001	<0,001
HTR2A rs2070040	β	0,011	-0,052	0,009	0,044	0,123	0,033	-0,100
	p	0,912	0,645	0,923	0,680	0,336	0,771	0,431
HTR2A rs9534511	β	-0,075	-0,089	-0,075	-0,002	0,020	-0,029	-0,067
	p	0,452	0,432	0,427	0,982	0,878	0,798	0,597

Značajni rezultati su istaknuti podebljanim fontom i zelenom bojom. AG-87tot: ukupan broj bodova prema AG-87; AG-87vm: manifestna verbalna agresivnost; AG-87fm: manifestna fizička agresivnost; AG-87in: neizravna agresivnost; AG-87vl: latentna verbalna agresivnost; AG-87fl: latentna fizička agresivnost; AG-87m/l: omjer manifestne i latentne agresivnosti.

Kod ljestvice OAS-M je, osim značajnog utjecaja dijagnoze na broj ostvarenih bodova u svim podljestvicama, zabilježen i značajan utjecaj dobi na broj ostvarenih bodova podljestvice koja se odnosi na verbalni napad, kao i značajan utjecaj polimorfizma rs2070040 gena *HTR2A* na ukupan broj ostvarenih bodova (Tablica 6).

Tablica 6. Rezultati višestruke regresijske analize s bodovima ljestvice OAS-M za procjenu agresivnosti kao zavisnom te s dobi, dijagnozom i genotipovima s obzirom na polimorfizme rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A* kao nezavisnim varijablama.

Ljestvica		OAS-M				
Podljestvica		tot	verb	obj	pear	self
Model	R_{adj}^2	0,348	0,279	0,244	0,220	0,108
	F	25,28	18,64	15,66	13,84	6,50
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Dob	β	-0,095	-0,169	-0,022	-0,054	-0,081
	p	0,118	0,008	0,732	0,411	0,251
Dijagnoza	β	0,583	0,512	0,500	0,474	0,329
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
HTR2A rs2070040	β	0,212	0,132	0,175	0,163	0,199
	p	0,046	0,236	0,125	0,159	0,110
HTR2A rs9534511	β	0,124	0,133	0,083	0,074	0,119
	p	0,243	0,231	0,465	0,521	0,337

Značajni rezultati su istaknuti podebljanim fontom i zelenom bojom. OAS-Mtot: ukupan broj bodova prema OAS-M, domena agresivnosti; OAS-Mverb: verbalni ispadi ili prijetnje drugima; OAS-Mobj: namjerni fizički napadi na vlastitu ili tuđu imovinu ili životinje; OAS-Mpear: namjerni fizički napadi na druge osobe; OAS-Mself: namjerni fizički napadi na sebe, uključujući namjere suicida.

4.2. Ovisnost broja ostvarenih bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o dobi, dijagnozi i haplotipovima gena *HTR2A*

Višestruka regresijska analiza korištena je i za ispitivanje ovisnosti broja ostvarenih bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o dobi, dijagnozi i *HTR2A* haplotipovima kao nezavisnim varijablama (Tablica 7 i 8). Rezultati pokazuju značajan utjecaj dijagnoze na broj ostvarenih bodova u svim podljestvicama kod korištenja ljestvice AG-87 (Tablica 7), a kod korištenja ljestvice OAS-M osim značajnog utjecaja dijagnoze na broj ostvarenih bodova, vidljiv je i značajan utjecaj dobi na broj ostvarenih bodova podljestvice koja se odnosi na verbalni napad (Tablica 8).

Tablica 7. Rezultati višestruke regresijske analize s bodovima ljestvice AG-87 kao zavisnom te s dobi, dijagnozom i haplotipovima gena *HTR2A* kao nezavisnim varijablama.

Ljestvica		AG-87						
Podljestvica		tot	vm	fm	in	vl	fm	m/l
Model	R_{adj}^2	0,412	0,255	0,476	0,343	0,038	0,242	0,052
	F	26,51	13,49	34,10	19,99	2,42	12,64	3,02
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,038	<0,001	0,012
Dob	β	-0,009	0,034	0,001	0,021	-0,072	-0,049	-0,003
	p	0,878	0,602	0,992	0,732	0,323	0,453	0,962
Dijagnoza	β	0,650	0,519	0,696	0,597	0,213	0,509	0,273
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	<0,001	<0,001
Nosioci	β	-0,108	-0,077	-0,048	-0,097	-0,124	-0,061	0,005
H1	p	0,104	0,303	0,438	0,169	0,144	0,416	0,950
Nosioci	β	0,001	-0,010	0,076	-0,026	-0,030	-0,001	-0,004
H2	p	0,983	0,895	0,223	0,710	0,727	0,992	0,965
Nosioci	β	-0,011	0,036	0,030	-0,038	-0,071	-0,035	0,064
H3	p	0,856	0,603	0,608	0,557	0,363	0,615	0,413

Značajni rezultati su istaknuti podebljanim fontom i zelenom bojom. AG-87tot: ukupan broj bodova prema AG-87; AG-87vm: manifestna verbalna agresivnost; AG-87fm: manifestna fizička agresivnost; AG-87in: neizravna agresivnost; AG-87vl: latentna verbalna agresivnost; AG-87fl: latentna fizička agresivnost; AG-87m/l: omjer manifestne i latentne agresivnosti.

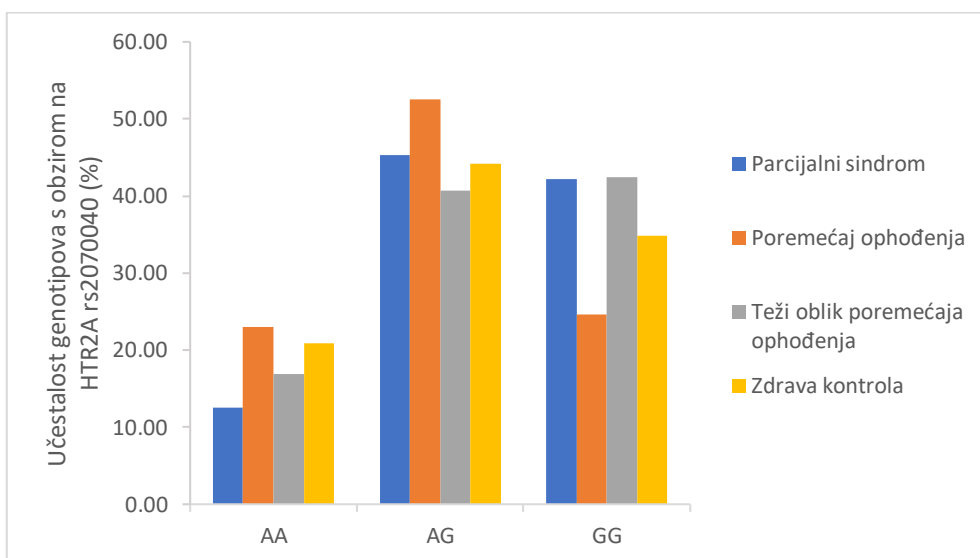
Tablica 8. Rezultati višestruke regresijske analize s bodovima ljestvice OAS-M kao zavisnom te s dobi, dijagnozom i haplotipovima gena *HTR2A* kao nezavisnim varijablama.

Ljestvica		OAS-M				
Podljestvica		tot	verb	obj	pear	self
Model	R_{adj}^2	0,353	0,277	0,250	0,228	0,102
	F	20,88	14,98	13,16	11,76	5,11
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Dob	β	-0,091	-0,168	-0,019	-0,049	-0,082
	p	0,130	0,009	0,771	0,455	0,248
Dijagnoza	β	0,584	0,513	0,501	0,477	0,329
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Nosioci	β	-0,071	0,006	-0,068	-0,109	-0,019
H1	p	0,304	0,931	0,365	0,153	0,816
Nosioci	β	0,082	0,025	0,095	0,056	0,077
H2	p	0,237	0,731	0,205	0,462	0,350
Nosioci	β	-0,092	-0,082	-0,068	-0,076	-0,066
H3	p	0,151	0,228	0,326	0,277	0,387

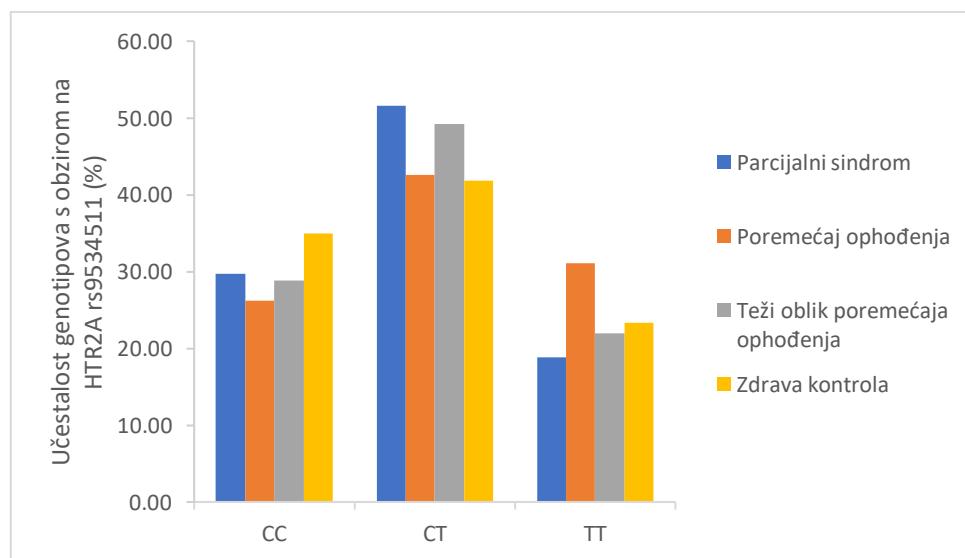
Značajni rezultati su istaknuti podebljanim fontom i zelenom bojom. OAS-Mtot: ukupan broj bodova prema OAS-M, domena agresivnosti; OAS-Mverb: verbalni ispadi ili prijetnje drugima; OAS-Mobj: namjerni fizički napadi na vlastitu ili tuđu imovinu ili životinje; OAS-Mpear: namjerni fizički napadi na druge osobe; OAS-Mself: namjerni fizički napadi na sebe, uključujući namjere suicida.

4.3. Raspodjela genotipova i haplotipova po dijagnozama

Ispitanici su podijeljeni u 3 osnovne skupine po dijagnozi (parcijalni sindrom, poremećaj ophođenja i teži poremećaj ophođenja), a 4. skupina je zdrava kontrola. Nije uočena značajna razlika u raspodjeli genotipova s obzirom na polimorfizam rs2070040 gena *HTR2A* kod zdravih i ispitanika s parcijalnim sindromom, poremećajem ophođenja i težim poremećajem ophođenja ($\chi^2=6,65$, $p=0,354$) (Slika 7). S obzirom na polimorfizam rs9534511 gena *HTR2A* također nije uočena značajna razlika kod zdravih i ispitanika podijeljenih u 3 dijagnostičke skupine ($\chi^2=3,64$, $p=0,725$) (Slika 8).

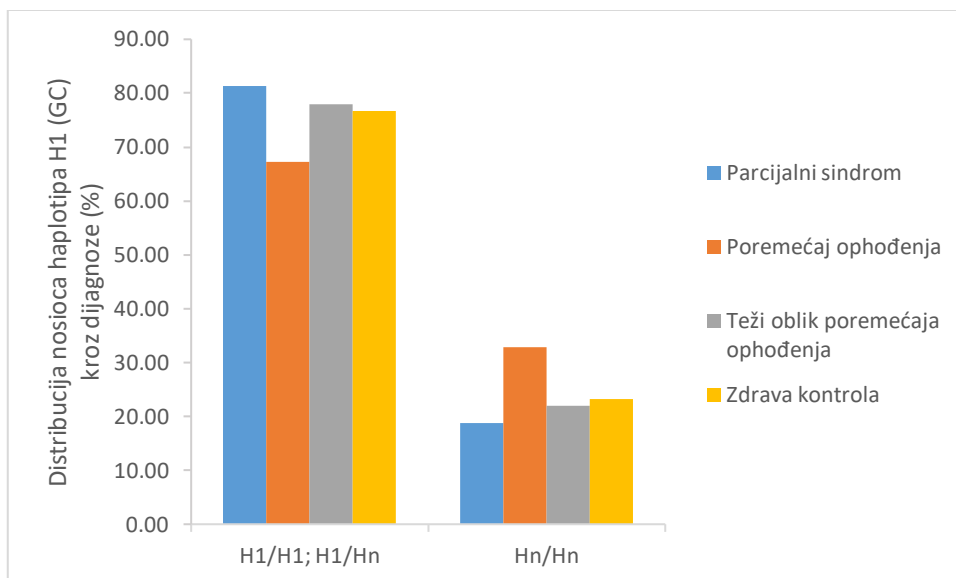


Slika 7. Učestalost genotipova s obzirom na polimorfizam *HTR2A* rs2070040 kod zdravih i ispitanika podijeljenih u 3 dijagnostičke skupine.

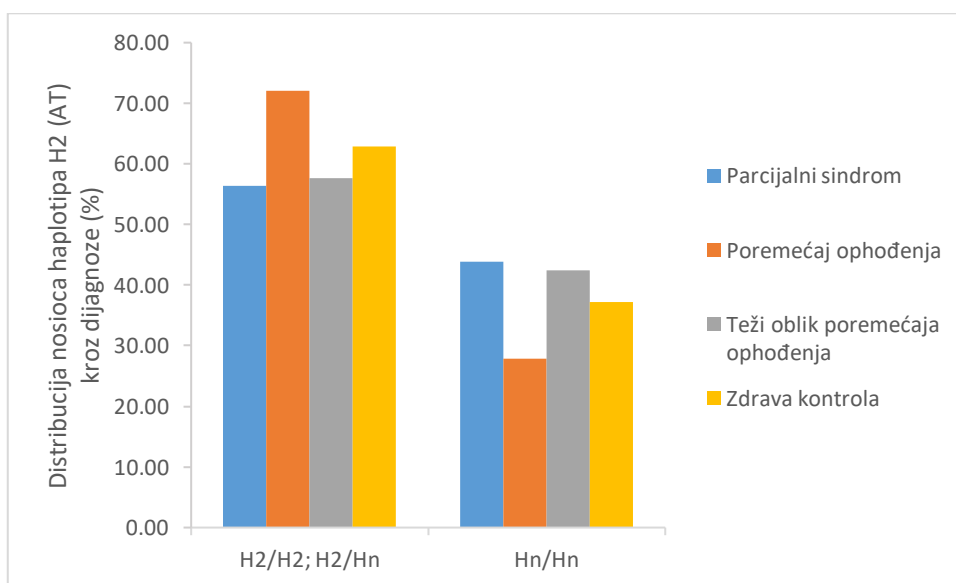


Slika 8. Učestalost genotipova s obzirom na polimorfizam rs9534511 gena *HTR2A* kod zdravih i ispitanika podijeljenih u 3 dijagnostičke skupine.

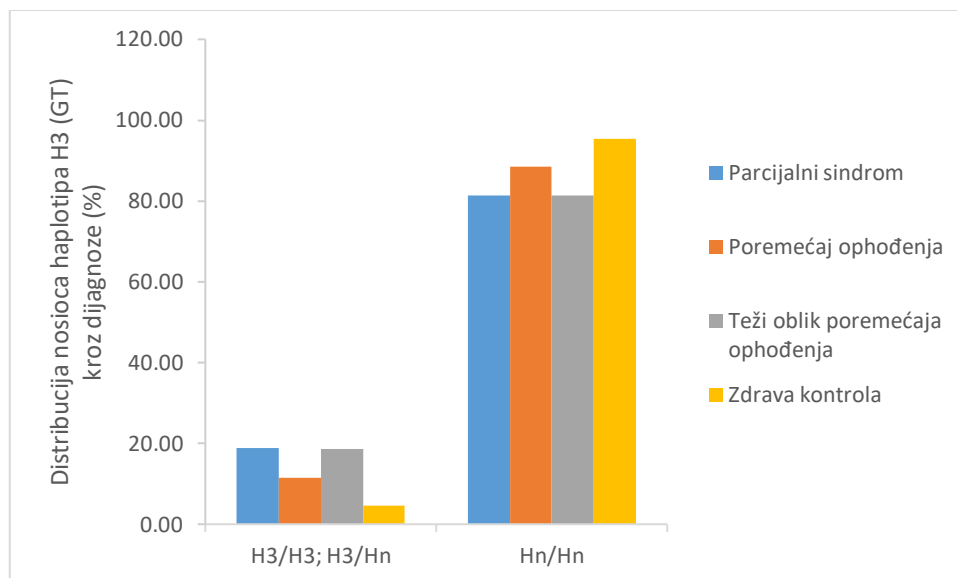
Rezultati dobiveni χ^2 testom nisu pokazali značajne razlike u distribuciji haplotipova H1 (GC) ($\chi^2=3,66$, $p=0,301$) (Slika 9), H2 (AT) ($\chi^2=4,05$, $p=0,256$) (Slika 10) i H3 (GT) ($\chi^2=5,67$, $p=0,129$) (Slika 11) kroz dijagnoze.



Slika 9. Učestalost haplotipa H1 (GC) kod zdravih i ispitanika podijeljenih u 3 dijagnostičke skupine.



Slika 10. Učestalost haplotipa H2 (AT) kod zdravih i ispitanika podijeljenih u 3 dijagnostičke skupine.



Slika 11. Učestalost haplotipa H3 (GT) kod zdravih i ispitanika podijeljenih u 3 dijagnostičke skupine.

4.4. Ovisnost broja bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o dijagnozi

4.4.1. Ovisnost broja bodova na ljestvici AG-87 o dijagnozi

U svrhu ispitivanja postojanja razlika u broju ostvarenih bodova između ispitanika različitih dijagnoza proveden je neparametrijski Kruskal-Wallis test. Kod statistički značajnih rezultata skupine ispitanika su unakrsno uspoređivane *posthoc* Dunnovim testom kako bi se detektiralo koje razlike doprinose značajnom rezultatu. Rezultati testa pokazuju značajnu razliku u ukupnom broju bodova ostvarenih na ljestvici AG-87 kod ispitanika podijeljenih prema prisustvu parcijalnog sindroma, poremećaja ophođenja i težeg oblika poremećaja ophođenja (Tablica 9). Pritom su ispitanici s parcijalnim sindromom ostvarili niži broj bodova od ispitanika s poremećajem ophođenja i težim oblikom poremećaja ophođenja, a ispitanici s poremećajem ophođenja niži broj bodova od ispitanika s težim oblikom poremećaja ophođenja.

Osim u ukupnom broju bodova ostvarenih na ljestvici AG-87, značajna razlika pronađena je i u bodovima podljestvica manifestne verbalne, manifestne fizičke, indirektna, latentne verbalne i latentne fizičke agresivnosti te u omjeru manifestne i latentne agresivnosti (Tablica 9) ljestvice AG-87 kod ispitanika podijeljenih prema prisustvu parcijalnog sindroma, poremećaja ophođenja i težeg oblika poremećaja ophođenja. Na svim podljestvicama su ispitanici s parcijalnim sindromom ostvarili niži broj bodova od ispitanika s poremećajem

ophođenja i težim oblikom poremećaja ophođenja, a ispitanici s poremećajem ophođenja niži broj bodova od ispitanika s težim oblikom poremećaja ophođenja.

Tablica 9. Ovisnost broja bodova na ljestvici AG-87 o dijagnozi.

Broj ostvarenih bodova	Dijagnoza		
	Parcijalni sindrom	Poremećaj ophođenja	Teži oblik poremećaja ophođenja
AG-87tot	200 (155;231)	242 (216; 262)	286 (245; 314)
	H=73,83, p<0,001		
AG-87vm	48 (34; 58)	59 (49; 67)	63 (56; 71)
	H=46,22, p<0,001		
AG-87fm	28 (21; 36)	42 (36; 50)	56 (45; 64)
	H=93,35, p<0,001		
AG-87in	34 (25; 42)	43 (36; 48)	53 (42; 64)
	H=62,18, p<0,001		
AG-87vl	48 (40; 53)	44 (37; 55)	51 (47; 61)
	H=8,94, p=0,011		
AG-87fl	43 (34; 50)	49 (41; 57)	60 (50; 67)
	H=45,67, p<0,001		
AG-87m/l	0,86 (0,77; 0,98)	1,10 (0,81; 1,32)	1,14 (0,85; 1,25)
	H=25,80, p<0,001		

Broj bodova ostvaren na ljestvicama AG-87 i OAS-M izražen je kao medijan (Q1; Q3). AG-87tot: ukupan broj bodova prema AG-87; AG-87vm: manifestna verbalna agresivnost; AG-87fm: manifestna fizička agresivnost; AG-87in: neizravna agresivnost; AG-87vl: latentna verbalna agresivnost; AG-87fl: latentna fizička agresivnost; AG-87m/l: omjer manifestne i latentne agresivnosti.

4.4.2. Ovisnost broja bodova na ljestvici OAS-M o dijagnozi

Za analizu ovisnosti broja bodova na ljestvici OAS-M o dijagnozi također je korišten neparametrijski Kruskal-Wallis test, a za detekciju razlika koje doprinose statistički značajnom rezultatu napravljen je *posthoc* Dunn test. Rezultati testa pokazuju značajnu razliku u ukupnom

broju bodova ostvarenih na ljestvici OAS-M kod ispitanika podijeljenih prema prisustvu parcijalnog sindroma, poremećaja ophođenja i težeg oblika poremećaja ophođenja (Tablica 10). Iz rezultata je vidljivo kako su ispitanici s parcijalnim sindromom ostvarili niži broj bodova od ispitanika s poremećajem ophođenja i težim oblikom poremećaja ophođenja, a ispitanici s poremećajem ophođenja niži broj bodova od ispitanika s težim oblikom poremećaja ophođenja.

Značajna razlika pronađena je i u broju ostvarenih bodova na podljestvicama napad na predmete, napad na druge osobe, napad na sebe te verbalni napad (Tablica 10) ljestvice OAS-M kod ispitanika podijeljenih prema prisustvu parcijalnog sindroma, poremećaja ophođenja i težeg oblika poremećaja ophođenja.

Tablica 10. Ovisnost broja bodova na ljestvici OAS-M o dijagnozi.

Broj ostvarenih bodova	Dijagnoza		
	Parcijalni sindrom	Poremećaj ophođenja	Teži oblik poremećaja ophođenja
OAS-Mverb	4 (1; 7)	6 (4; 10)	10 (6; 15)
	H=43,33, p<0,001		
OAS-Mobj	2 (0; 2)	2 (2; 6)	6 (2; 14)
	H=47,04, p<0,001		
OAS-Mpear	3 (0; 3)	6 (3; 9)	9 (4; 18)
	H=53,99, p<0,001		
OAS-Mself	0 (0; 0)	0 (0; 6)	3 (0; 6)
	H=17,73, p<0,001		
OAS-Mtot	9 (2; 13)	21 (11; 28)	31 (21; 44)
	H=65,94, p<0,001		

Broj bodova ostvaren na ljestvicama AG-87 i OAS-M izražen je kao medijan (Q1; Q3). OAS-Mtot: ukupan broj bodova prema OAS-M, domena agresivnosti; OAS-Mverb: verbalni ispadi ili prijetnje drugima; OAS-Mobj: namjerni fizički napadi na vlastitu ili tuđu imovinu ili životinje; OAS-Mpear: namjerni fizički napadi na druge osobe; OAS-Mself: namjerni fizički napadi na sebe, uključujući namjere suicida.

4.5. Ovisnost broja bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o polimorfizmima gena *HTR2A*

Provedeno je ispitivanje povezanosti broja bodova ostvarenih na ljestvicama AG-87 i OAS-M s polimorfizmima rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A* kod ispitanika podijeljenih u tri dijagnostičke skupine. Nisu pronađene značajne razlike u broju ostvarenih bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M kod ispitanika s parcijalnim sindromom, poremećajem ophođenja i težim poremećajem ophođenja podijeljenih prema genotipovima s obzirom na polimorfizme rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A* (Tablice 11-16).

Tablica 11. Ovisnost broja bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o polimorfizmu rs2070040 gena *HTR2A* kod ispitanika s parcijalnim sindromom

Broj ostvarenih bodova	Genotip s obzirom na polimorfizam rs2070040 gena <i>HTR2A</i>		
	AA	AG	GG
AG-87tot	196 (128; 216)	199 (176; 237)	201 (143; 228)
	H=0,52; p=0,770		
AG-87vm	41 (27; 55)	48 (36; 58)	44 (36; 58)
	H=0,68; p=0,711		
AG-87fm	29 (21; 33)	30 (20; 36)	26 (21; 36)
	H=0,26; p=0,877		
AG-87in	30 (22; 39)	33 (28; 42)	34 (28; 41)
	H=0,52; p=0,770		
AG-87vl	48 (36; 54)	50 (43; 54)	46 (38; 52)
	H=2,11; p=0,348		
AG-87fl	39 (27; 49)	45 (35; 51)	42 (34; 46)
	H=0,51; p=0,774		
AG-87m/l	0,85 (0,70; 0,95)	0,83 (0,79; 0,95)	0,92 (0,76; 1,05)
	H=1,08; p=0,583		
OAS-Mverb	5 (2; 8)	3 (1; 6)	4 (0; 7)
	H=0,51; p=0,773		
OAS-Mobj	0 (0; 3)	2 (0; 2)	2 (0; 4)
	H=3,44; p=0,179		
OAS-Mpear	3 (1; 9)	3 (0; 3)	3 (0; 3)
	H=1,65; p=0,436		
OAS-Mself	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 3)
	H=5,68; p=0,058		
OAS-Mtot	10 (5; 20)	5 (2; 12)	10 (1; 17)
	H=0,90; p=0,637		

Broj bodova ostvaren na ljestvicama AG-87 i OAS-M izražen je kao medijan (Q1; Q3). AG-87tot: ukupan broj bodova prema AG-87; AG-87vm: manifestna verbalna agresivnost; AG-87fm: manifestna fizička agresivnost; AG-87in: neizravna agresivnost; AG-87vl: latentna verbalna agresivnost; AG-87fl: latentna fizička agresivnost; AG-87m/l: omjer manifestne i latentne agresivnosti. OAS-Mtot: ukupan broj bodova prema OAS-M, domena agresivnosti;

OAS-Mverb: verbalni ispadi ili prijetnje drugima; OAS-Mobj: namjerni fizički napadi na vlastitu ili tuđu imovinu ili životinje; OAS-Mpear: namjerni fizički napadi na druge osobe; OAS-Mself: namjerni fizički napadi na sebe, uključujući namjere suicida.

Tablica 12. Ovisnost broja bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o polimorfizmu rs2070040 gena *HTR2A* kod ispitanika s poremećajem ophođenja.

Broj ostvarenih bodova	Genotip s obzirom na polimorfizam rs2070040 gena <i>HTR2A</i>		
	AA	AG	GG
AG-87tot	232 (217; 242)	251 (214; 262)	246 (212; 287)
	H=1,81; p=0,404		
AG-87vm	58 (49; 66)	56 (48; 67)	63 (49; 67)
	H=0,67; p=0,713		
AG-87fm	39 (36; 55)	42 (36; 47)	46 (38; 63)
	H=2,39; p=0,303		
AG-87in	42 (37; 47)	43 (36; 49)	44 (38; 48)
	H=0,13; p=0,934		
AG-87vl	42 (35; 51)	46 (38; 60)	43 (40; 55)
	H=1,51; p=0,468		
AG-87fl	44 (41; 51)	51 (42; 65)	44 (41; 55)
	H=1,74; p=0,417		
AG-87m/l	1,15 (0,82; 1,6)	0,92 (0,77; 1,37)	1,18 (1,09; 1,27)
	H=1,73; p=0,420		
OAS-Mverb	10 (1; 10)	6 (4; 10)	10 (5; 10)
	H=1,94; p=0,378		
OAS-Mobj	2 (2; 6)	2 (1; 6)	2 (2; 6)
	H=0,04; p=0,976		
OAS-Mpear	9 (3; 9)	3 (3; 9)	9 (9; 9)
	H=6,55; p=0,038		
OAS-Mself	0 (0; 6)	0 (0; 6)	3 (0; 6)
	H=1,81; p=0,404		
OAS-Mtot	23 (8; 31)	16 (8; 26)	27 (21; 28)
	H=3,29; p=0,193		

Broj bodova ostvaren na ljestvicama AG-87 i OAS-M izražen je kao medijan (Q1; Q3). AG-87tot: ukupan broj bodova prema AG-87; AG-87vm: manifestna verbalna agresivnost; AG-87fm: manifestna fizička agresivnost; AG-87in: neizravna agresivnost; AG-87vl: latentna verbalna agresivnost; AG-87fl: latentna fizička agresivnost; AG-87m/l: omjer manifestne i latentne agresivnosti. OAS-Mtot: ukupan broj bodova prema OAS-M, domena agresivnosti;

OAS-Mverb: verbalni ispadi ili prijetnje drugima; OAS-Mobj: namjerni fizički napadi na vlastitu ili tuđu imovinu ili životinje; OAS-Mpear: namjerni fizički napadi na druge osobe; OAS-Mself: namjerni fizički napadi na sebe, uključujući namjere suicida.

Tablica 13. Ovisnost broja bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o polimorfizmu rs2070040 gena *HTR2A* kod ispitanika s težim oblikom poremećaja ophođenja

Broj ostvarenih bodova	Genotip s obzirom na polimorfizam rs2070040 gena <i>HTR2A</i>		
	AA	AG	GG
AG-87tot	269 (240; 287)	285 (242; 329)	291 (254; 315)
	H=2,63; p=0,268		
AG-87vm	66 (62; 69)	63 (55; 71)	63 (58; 70)
	H=0,33; p=0,846		
AG-87fm	57 (45; 62)	53 (40; 64)	57 (49; 66)
	H=1,99; p=0,369		
AG-87in	46 (41; 53)	55 (42; 65)	55 (43; 60)
	H=1,02; p=0,598		
AG-87vl	47 (37; 50)	52 (50; 62)	55 (45; 62)
	H=7,48; p=0,024		
AG-87fl	53 (50; 61)	62 (48; 71)	60 (52; 69)
	H=1,92; p=0,382		
AG-87m/l	1,14 (1,01; 1,43)	1,09 (0,8; 1,2)	1,17 (0,93; 1,28)
	H=2,26; p=0,322		
OAS-Mverb	7 (5; 15)	10 (6; 15)	10 (7; 15)
	H=0,44; p=0,800		
OAS-Mobj	7 (2; 20)	6 (2; 10)	10 (6; 14)
	H=2,17; p=0,337		
OAS-Mpear	8 (3; 9)	9 (3; 12)	9 (9; 18)
	H=2,69; p=0,259		
OAS-Mself	4 (0; 6)	0 (0; 8)	6 (0; 6)
	H=0,52; p=0,770		
OAS-Mtot	25 (16; 50)	34 (18; 42)	31 (24; 47)
	H=1,36; p=0,506		

Broj bodova ostvaren na ljestvicama AG-87 i OAS-M izražen je kao medijan (Q1; Q3). AG-87tot: ukupan broj bodova prema AG-87; AG-87vm: manifestna verbalna agresivnost; AG-87fm: manifestna fizička agresivnost; AG-87in: neizravna agresivnost; AG-87vl: latentna verbalna agresivnost; AG-87fl: latentna fizička agresivnost; AG-87m/l: omjer manifestne i latentne agresivnosti. OAS-Mtot: ukupan broj bodova prema OAS-M, domena agresivnosti;

OAS-Mverb: verbalni ispadi ili prijetnje drugima; OAS-Mobj: namjerni fizički napadi na vlastitu ili tuđu imovinu ili životinje; OAS-Mpear: namjerni fizički napadi na druge osobe; OAS-Mself: namjerni fizički napadi na sebe, uključujući namjere suicida.

Tablica 14. Ovisnost broja bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o polimorfizmu rs9534511 gena *HTR2A* kod ispitanika s parcijalnim sindromom

Broj ostvarenih bodova	Genotip s obzirom na polimorfizam rs9534511 gena <i>HTR2A</i>		
	CC	CT	TT
AG-87tot	194 (145; 237)	201 (176; 231)	196 (141; 234)
	H=0,01; p=0,994		
AG-87vm	44 (34; 59)	47 (36; 57)	50 (30; 58)
	H=0,01; p=0,994		
AG-87fm	25 (20; 37)	29 (22; 35)	28 (21; 33)
	H=0,39; p=0,819		
AG-87in	34 (23; 42)	33 (28; 39)	31 (25; 44)
	H=0,05; p=0,973		
AG-87vl	45 (38; 51)	49 (43; 53)	50 (45; 56)
	H=2,64; p=0,267		
AG-87fl	45 (34; 50)	42 (33; 50)	41 (34; 53)
	H=0,17; p=0,917		
AG-87m/l	0,87 (0,75; 1,06)	0,88 (0,79; 1)	0,82 (0,7; 0,9)
	H=1,60; p=0,449		
OAS-Mverb	4 (7; 3)	3 (1; 7)	5 (2; 6)
	H=0,32; p=0,849		
OAS-Mobj	2 (0; 2)	2 (0; 2)	0 (0; 2)
	H=1,67; p=0,433		
OAS-Mpear	2 (0; 3)	3 (0; 3)	3 (0; 6)
	H=0,87; p=0,645		
OAS-Mself	0 (0; 6)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
	H=3,13; p=0,208		
OAS-Mtot	10 (0; 20)	8 (4; 12)	9 (3; 15)
	H=0,04; p=0,976		

Broj bodova ostvaren na ljestvicama AG-87 i OAS-M izražen je kao medijan (Q1; Q3). AG-87tot: ukupan broj bodova prema AG-87; AG-87vm: manifestna verbalna agresivnost; AG-87fm: manifestna fizička agresivnost; AG-87in: neizravna agresivnost; AG-87vl: latentna verbalna agresivnost; AG-87fl: latentna fizička agresivnost; AG-87m/l: omjer manifestne i latentne agresivnosti. OAS-Mtot: ukupan broj bodova prema OAS-M, domena agresivnosti;

OAS-Mverb: verbalni ispadi ili prijetnje drugima; OAS-Mobj: namjerni fizički napadi na vlastitu ili tuđu imovinu ili životinje; OAS-Mpear: namjerni fizički napadi na druge osobe; OAS-Mself: namjerni fizički napadi na sebe, uključujući namjere suicida.

Tablica 15. Ovisnost broja bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o polimorfizmu rs9534511 gena *HTR2A* kod ispitanika s poremećajem ophođenja

Broj ostvarenih bodova	Genotip s obzirom na polimorfizam rs9534511 gena <i>HTR2A</i>		
	CC	CT	TT
AG-87tot	253 (223; 288)	244 (211; 262)	237 (217; 256)
	H=2,29; p=0,317		
AG-87vm	64 (52; 67)	60 (51; 67)	53 (44; 61)
	H=3,95; p=0,138		
AG-87fm	47 (40; 63)	43 (38; 46)	40 (31; 47)
	H=2,76; p=0,251		
AG-87in	45 (39; 49)	42 (34; 49)	41 (36; 48)
	H=0,69; p=0,707		
AG-87vl	49 (41; 57)	42 (37; 53)	46 (36; 55)
	H=0,92; p=0,631		
AG-87fl	49 (41; 64)	49 (36; 53)	47 (42; 59)
	H=1,00; p=0,605		
AG-87m/l	1,18 (0,84; 1,27)	1,17 (0,86; 1,41)	0,85 (0,74; 1,26)
	H=2,64; p=0,267		
OAS-Mverb	7 (5; 10)	6 (4; 10)	6 (1; 10)
	H=0,32; p=0,850		
OAS-Mobj	2 (2; 7)	3 (2; 6)	2 (0; 6)
	H=1,07; p=0,584		
OAS-Mpear	9 (5; 9)	5 (3; 9)	3 (0; 9)
	H=4,33; p=0,115		
OAS-Mself	2 (0; 6)	0 (0; 6)	0 (0; 6)
	H=1,40; p=0,495		
OAS-Mtot	26 (18; 28)	18 (11; 28)	15 (6; 30)
	H=2,12; p=0,346		

Broj bodova ostvaren na ljestvicama AG-87 i OAS-M izražen je kao medijan (Q1; Q3). AG-87tot: ukupan broj bodova prema AG-87; AG-87vm: manifestna verbalna agresivnost; AG-87fm: manifestna fizička agresivnost; AG-87in: neizravna agresivnost; AG-87vl: latentna verbalna agresivnost; AG-87fl: latentna fizička agresivnost; AG-87m/l: omjer manifestne i latentne agresivnosti. OAS-Mtot: ukupan broj bodova prema OAS-M, domena agresivnosti;

OAS-Mverb: verbalni ispadi ili prijetnje drugima; OAS-Mobj: namjerni fizički napadi na vlastitu ili tuđu imovinu ili životinje; OAS-Mpear: namjerni fizički napadi na druge osobe; OAS-Mself: namjerni fizički napadi na sebe, uključujući namjere suicida.

Tablica 16. Ovisnost broja bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M o polimorfizmu rs9534511 gena *HTR2A* kod ispitanika s težim oblikom poremećaja ophođenja

Broj ostvarenih bodova	Genotip s obzirom na polimorfizam rs9534511 gena <i>HTR2A</i>		
	CC	CT	TT
AG-87tot	286 (254; 306)	306 (248; 337)	260 (232; 285)
	H=7,96; p=0,019		
AG-87vm	62 (58; 69)	64 (55; 74)	63 (57; 66)
	H=1,06; p=0,587		
AG-87fm	55 (48; 63)	61 (43; 68)	53 (43; 58)
	H=1,98; p=0,371		
AG-87in	52 (43; 57)	59 (43; 68)	44 (41; 52)
	H=5,92; p=0,052		
AG-87vl	56 (48; 61)	52 (47; 62)	47 (37; 50)
	H=8,55; p=0,014		
AG-87fl	60 (52; 67)	63 (51; 71)	52 (47; 60)
	H=4,57; p=0,102		
AG-87m/l	1,16 (0,82; 1,2)	1,1(0,82; 1,22)	1,14 (1,01; 1,43)
	H=0,85; p=0,651		
OAS-Mverb	8 (6; 10)	10 (7; 15)	7 (5; 15)
	H=3,94; p=0,139		
OAS-Mobj	8 (2; 12)	6 (3; 20)	6 (2; 10)
	H=0,49; p=0,782		
OAS-Mpear	9 (6; 9)	9 (9; 18)	6 (3; 9)
	H=4,47; p=0,107		
OAS-Mself	3 (0; 6)	0 (0; 9)	6 (0; 6)
	H=0,31; p=0,854		
OAS-Mtot	30 (21; 37)	39 (26; 44)	27 (16; 33)
	H=3,13; p=0,208		

Broj bodova ostvaren na ljestvicama AG-87 i OAS-M izražen je kao medijan (Q1; Q3). AG-87tot: ukupan broj bodova prema AG-87; AG-87vm: manifestna verbalna agresivnost; AG-87fm: manifestna fizička agresivnost; AG-87in: neizravna agresivnost; AG-87vl: latentna verbalna agresivnost; AG-87fl: latentna fizička agresivnost; AG-87m/l: omjer manifestne i latentne agresivnosti. OAS-Mtot: ukupan broj bodova prema OAS-M, domena agresivnosti;

OAS-Mverb: verbalni ispadi ili prijetnje drugima; OAS-Mobj: namjerni fizički napadi na vlastitu ili tuđu imovinu ili životinje; OAS-Mpear: namjerni fizički napadi na druge osobe; OAS-Mself: namjerni fizički napadi na sebe, uključujući namjere suicida.

5. RASPRAVA

U ovom radu ispitana je povezanost dvaju polimorfizama gena serotoninskog receptora *HTR2A*, rs2070040 i rs9534511, s agresivnim ponašanjem u adolescenata s dijagnosticiranim poremećajem ophođenja. Ispitivanje je uključilo 227 adolescenata muškog spola podijeljenih u 4 skupine: ispitanici s težim i lakšim poremećajem ophođenja, ispitanici s parcijalnim sindromom te zdravi kontrolni ispitanici.

Serotonin, kao jedan od glavnih neurotransmitera središnjeg živčanog sustava, ima važnu ulogu u ljudskom ponašanju (raspoloženje, anksioznost, agresivnost, motivacija, percepcija boli) kao i u impulzivnom ponašanju koje se događa zbog poremećene neurotransmisije serotonina u središnjem živčanom sustavu (Marazziti, 2017; Meltzer, 1990; Sinopoli i sur., 2017). Upravo se niske razine serotonina povezuju s pojavom agresivnosti (Linnoila i Virkkunen, 1992).

Polimorfizmi gena serotoninskog receptora proučavani su u mnogim psihijatrijskim bolestima kao što su shizofrenija, ADHD, poremećaji hranjenja, anksiozni poremećaji, opsesivno-kompulzivni poremećaji, suicidalnost i Alzhaimerova bolest (Norton i Owen, 2005). Ipak, rezultati prethodnih studija kontradiktorni su i nekonzistentni s obzirom da neke studije (Nishiguchi i sur., 2001) pokazuju povezanost impulzivnog i antisocijalnog ponašanja i polimorfizama gena *HTR2A*, a druge ne (Kusumi i sur., 2002). Najistaknutiji polimorfizam *HTR2A* gena je T102C (rs6314) koji se nalazi u egzonu 1, a uključuje supstituciju citozina timinom na položaju -102 (Gonzalez-Castro i sur., 2013). Nekoliko istraživanja je pokazalo da su nosioci alela 102C podložniji razvoju shizofrenije (Williams i sur., 1996; Erdmann i sur., 1996) sa slabijim ishodom i ranijim kontaktom sa psihijatrijskom skrbi (Jooper i sur., 1999).

Rezultati *post mortem* studija također su neujednačeni. Lewis i sur. (1999) pronašli su smanjenu gustoću 5-HT₂ receptora u prefrontalnom korteksu pacijenata oboljelih od shizofrenije, dok je Stockmeier (2003) zabilježio povećan broj 5-HT_{2A} receptora u frontalnom korteksu osoba koje su izvršile samoubojstvo. S obzirom na svoju ulogu u pamćenju (Burnet i sur., 1995) 5-HT_{2A} receptori proučavani su i u etiologiji Alzhaimerove bolesti. Tako su Lai i sur. (2005) zabilježili smanjenu gustoću 5-HT_{2A} receptora u frontalnim i temporalnim kortikalnim regijama kod osoba s Alzhaimerovom bolesti u odnosu na njihove vršnjake.

Cilj ovog rada bio je ispitati povezanost polimorfizama gena serotoninskog receptora *HTR2A* s agresivnim ponašanjem. Rezultati višestruke regresijske analize su pokazali da

genotipovi i haplotipovi gena *HTR2A* nisu značajno utjecali na broj ostvarenih bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M osim u jednom slučaju. Na ukupan broj ostvarenih bodova na ljestvici OAS-M zabilježen je značajan utjecaj polimorfizma rs2070040. Ovaj rezultat upućuje na postojanje određene uloge 5-HT_{2A} receptora u razvoju karakterističnog ponašanja mjerljivog ljestvicom OAS-M. Rezultati prethodne studije (Rosell i sur., 2010) također govore tome u prilog. Naime, u navedenoj studiji, dokazana je umjerena pozitivna korelacija između bodova podljestvice globalne iritabilnosti OAS-M i raspoloživosti 5-HT_{2A} receptora u orbitofrontalnom korteksu fizički agresivnih osoba s poremećajem osobnosti.

Prema rezultatima ove studije, značajan utjecaj dijagnoze evidentiran je u broju ostvarenih bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M. Ispitanici s parcijalnim sindromom generalno su ostvarili manji broj bodova od ispitanika s lakšim i težim oblikom poremećaja ophođenja, dok su ispitanici s lakšim oblikom poremećaja ophođenja ostvarili manji broj bodova od ispitanika s težim oblikom poremećaja. Dobiveni rezultati slažu se s prethodnom studijom (Podobnik, 2017) gdje je također zabilježeno da ispitanici s poremećajem ophođenja imaju značajno veći broj bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M u odnosu na ispitanike s parcijalnim sindromom ili u odnosu na ispitanike s lakšim oblikom poremećaja ophođenja. Podobnik (2017) je u svom radu istraživao gradaciju težine poremećaja ophođenja te je utvrdio značajno veći zbroj bodova na svim korištenim ljestvicama u skupini ispitanika s težim oblikom poremećaja ophođenja u odnosu na ispitanike s lakšim oblikom, kao i kod ispitanika s lakšim oblikom poremećaja ophođenja u odnosu na ispitanike s parcijalnim sindromom. Dobiveni rezultati upućuju na korelaciju broja bodova i intenziteta dijagnoze poremećaja ophođenja.

Postoji tek mali broj studija koje su se bavile tematikom opisanom u ovom radu. Imajući na umu prethodna saznanja o fiziološkoj ulozi i povezanosti serotonergičkih gena i antisocijalnog ponašanja, Langevin i sur. (2019) su istraživali 11 gena serotonergičkog sustava prateći učinak genotipova, ali i haplotipskih kombinacija, s obzirom na 116 SNP-ova na antisocijalno ponašanje. Njihovi rezultati su pokazali povezanost nekoliko SNP-ova unutar gena za serotoninske receptore 6 i 7 (*HTR6*, *HTR7*) te gena za triptofan hidrosilaze (*TPH1*, *TPH2*) s antisocijalnim ponašanjem u adolescentnoj i odrasloj dobi, dok su polimorfizmi gena za serotoninske receptore *HTR2A*, *HTR2C* i *HTR5A* uglavnom bili povezani s antisocijalnim ponašanjem u odrasloj dobi. Pritom je od 11 ispitivanih polimorfizama, samo njih 39% pokazalo značajan trend povezanosti s antisocijalnim ponašanjem, dok je učestalost značajnih asocijacija porasla na čak 78% kad su obzir uzete i različite haplotipske kombinacije. Na taj način ističe se važnost potencijalnog genetskog višelokusnog kumulativnog učinka na

proučavane biološke manifestacije (Langevin i sur., 2019). U istom radu je pokazano da su nosioci bloka AT, s polimorfizmima rs2070040 i rs9534511 uključenima i u naše istraživanje, pokazali povećan rizik od razvoja opće delikvencije u dječaka u dobi od 13 godina te simptoma antisocijalnog ponašanja i fizičkog nasilja prema partneru tijekom odrasle dobi. Naši rezultati nisu pokazali povezanost polimorfizama rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A* i agresivnog ponašanja kod ispitanika podijeljenih u tri dijagnostičke skupine. Iako postoje sličnosti u organizaciji navedenog i našeg istraživanja, očite su i razlike. U našem istraživanju koristili smo dvije ljestvice: samoocjensku ljestvicu za procjenu agresivnosti AG-87 te ljestvicu otvorene agresivnosti – modificirana verzija OAS-M za ocjenu manifestacija agresivnog ponašanja koju ispunjava kliničar. Korištenje ljestvice koju ispunjava kvalificirana osoba daje prednost nad korištenjem samo samoocjenskih ljestvica koje su koristili Langevin i sur. (2019) zbog manje vjerojatnosti od pristranosti i gubitka pamćenja ispitanika. Također, u našu studiju bili su uključeni isključivo adolescenti (14-19 godina), dok su u studiji Langevina i sur. (2019) značajni rezultati asocijacije polimorfizama rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A* i agresivnog ponašanja odnose na ispitanike dječje i odrasle dobi. Naši rezultati pokazali su značajan utjecaj dobi na broj ostvarenih bodova podljestvice koja se odnosi na verbalni napad. Nedosljednost rezultata studija o agresivnosti kod djece i adolescenata Dadds i Rhodes (2008) tumače činjenicom da se proizvodnja serotonina, koji ima ulogu u agresivnom ponašanju, drastično mijenja tijekom djetetova života. Također tvrde i da je ta varijabilnost povezana s razvojnim promjenama, ne samo u smislu stvaranja neurotransmitera, već i u vidu hormonalnih promjena te unutarnjeg i vanjskog okruženja djeteta (Dadds i Rhodes, 2008). Postavlja se pitanje jesu li ispitanici različite dobi (adolescenti u odnosu na odrasle osobe) te korištenje različitih psihometrijskih instrumenata (samoocjenska ljestvica i ljestvica koju ispunjava kliničar u odnosu na korištenje samo samoocjenske ljestvice) potencijalni uzroci različitih rezultata naše studije i studije Langevina i sur. (2019). Sličnost našeg rada i rada Langevina i sur. (2019), ali ujedno i ograničenje ove studije, je što imamo samo muške ispitanike te ne znamo kakvi bi bili rezultati asocijacijske studije polimorfizama rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A* i poremećaja ophođenja, odnosno agresivnog ponašanja u skupini ispitanika oba spola.

Koliko je nama poznato, ovo je prva studija koja je ispitala ulogu polimorfizama rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A* u etiologiji poremećaja ophođenja te nismo zabilježili povezanost genotipova i haplotipova s dijagnozom poremećaja ophođenja prilikom usporedbe s odgovarajućim zdravim kontrolnim ispitanicima. Iako je studija uključila samo muške adolescente, zadovoljavajuća veličina uzorka kao i detaljna klinička obrada, značajno doprinose

kvaliteti same studije. Osim analize genotipova, studija je uključila i haplotipsku analizu što je važno jer haplotipovi maksimiziraju informacije prikupljene iz više genetskih varijanti te postoji mogućnost njihove snažnije povezanosti s ciljanim fenotipovima. Analiziranje haplotipova se koristi u pojašnjavanju genetske etiologije antisocijalnih ponašanja (Morris i Kaplan 2002), a ovakve analize smanjuju i teret višestrukog ispitivanja smanjujući time rizik od lažno pozitivnih rezultata (Clark 2004).

Na temelju dobivenih rezultata, nameće se zaključak da ne postoji povezanost polimorfizama rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A* i agresivnog ponašanja u muških adolescenata s poremećajem ophođenja. Evidentan je samo blagi utjecaj genotipa s obzirom na polimorfizam rs2070040 gena *HTR2A* na ukupan broj bodova ostvarenih na ljestvici otvorene agresivnosti-modificirana verzija.

6. ZAKLJUČAK

- U uzorku od 227 muških adolescenata s dijagnosticiranim parcijalnim sindromom, lakšim ili težim oblikom poremećaja ophođenja uočeno je da su ispitanici s parcijalnim sindromom ostvarili manji broj bodova od ispitanika s poremećajem ophođenja i ispitanika s težim oblikom poremećaja ophođenja, a ispitanici s poremećajem ophođenja manji broj bodova od ispitanika s težim oblikom poremećaja ophođenja.
- Na podljestvici latentna verbalna agresivnost, ljestvica AG-87, ispitanici s poremećajem ophođenja su imali najmanji broj bodova, a ispitanici s težim oblikom poremećaja ophođenja najveći broj bodova.
- Analizom je utvrđeno da su dva istraživana polimorfizma rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A* u veznoj neravnoteži te su detektirane četiri kombinacije haplotipova (GC, AT, GT, AC) od kojih je haplotip AC imao zanemarivu učestalost pa je izostavljen iz daljnjih analiza.
- Nije pronađena povezanost genotipova s obzirom na polimorfizme rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A* i broja ostvarenih bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M, osim kod ukupnog broja ostvarenih bodova na ljestvici OAS-M gdje je zabilježen blagi utjecaj polimorfizma rs2070040 gena *HTR2A*.
- Nije pronađena povezanost haplotipova s obzirom na polimorfizme rs2070040 i rs9534511 gena *HTR2A* i broja ostvarenih bodova na ljestvicama AG-87 i OAS-M.
- Na broj ostvarenih bodova na ljestvicama za procjenu agresivnog ponašanja AG-87 i OAS-M značajan utjecaj ima dijagnoza, a na podljestvici OAS-M koja se odnosi na verbalni napad zabilježen je i utjecaj dobi.

7. LITERATURA

Achenbach, TM (1999): The Child Behavior Checklist and related instruments. In M. E. Maruish (Ed.), *The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment* (p. 429–466). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.

Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ (1985): The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *American Journal of Mental Deficiency* **89**: 485-91.

Aman MG., Tassé MJ, Rojahn J, Hammer D (1996): The Nisonger CBRF: A Child Behavior Rating Form for children with developmental disabilities. *Research in Developmental Disabilities* **17**: 41-57.

American Psychiatric Association (2013): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Association.

Armenteros JL, Lewis JE, Davalos M (2007): Risperidone augmentation for treatment-resistant aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **46**: 558–565.

Barrett J. C., Fry B., Maller J., Daly M. J. (2005): Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* **21**: 263-265.

Ben-Efraim YJ, Wasserman D, Wasserman J, Sokolowski M (2012): Family-based study of HTR2A in suicide attempts: observed gene, gene x environment and parent-of-origin associations. *Molecular Psychiatry* **3**: 86.

Bertrand PP, Bertrand RL (2010): Serotonin release and uptake in the gastrointestinal tract. *Autonomic Neuroscience* **153**: 47-57.

Bockaert J, Perroy J, Becamel C, Marin P, Fagni L (2010): GPCR interacting proteins (GIPs) in the nervous system: Roles in physiology and pathologies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **50**: 89-109.

Boden, JM, Fergusson DM, Horwood LJ (2010): Risk factors for conduct disorder and oppositional/ defiant disorder: evidence from a New Zealand birth cohort. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **49**: 1125–1133.

Bond AJ (2005): Antidepressant treatments and human aggression. *European Journal of Pharmacology* **526**: 218–225.

Bortolato M, Chen K, Godar SC, Chen G, Wu W, Rebrin I, Farrell MR, Scott AL, Wellman CL, Shih JC (2011): Social deficits and perseverative behaviors, but not overt aggression, in MAO-A hypomorphic mice. *Neuropsychopharmacology* **36**: 2674-88.

Brezina T, Piquero AR (2007): Moral beliefs, isolation from peers, and abstention from peers. *Deviant Behavior* **28**: 433-465.

Brower MC, Price BH (2001): Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* **71**: 720-726.

Burnet PW, Eastwood SL, Lacey K, Harrison PJ. (1995): The distribution of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptor mRNA in human brain. *Brain Research* **676**: 157-68.

Buss AH, Perry MP (1992): The Aggression Questionnaire. *Journal of Personal and Social Psychology* **63**: 452-459.

Campbell M, Gonzalez NM, Silva RR (1992): The pharmacologic treatment of conduct disorders and rage outbursts. *The Psychiatric Clinics of North America* **15**: 69-85.

Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ (2002): Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **26**: 321-352.

Charnay Y, Léger L (2010): Brain serotonergic circuitries. *Dialogues in Clinical Neuroscience* **12**: 471-487.

Clark AG. (2004): The role of haplotypes in candidate gene studies. *Genetic Epidemiology* **27**: 321-33.

Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN (1998a): The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology* **26**: 257-268.

Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN (1998b): Revision and restandardization of the Conners Teacher Rating Scale (CTRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology* **26**: 279-291.

Connor DF, Findling RL, Kollins SH, Sallee F, Lopez FA, Lyne A, Tremblay G (2010): Effects of guanfacine extended release on oppositional symptoms in children aged 6-12 years with

attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional symptoms: A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs* **24**: 755–768.

Connor DF, Glatt SJ, Lopez ID, Jackson D, Melloni RH (2002): Psychopharmacology and aggression. I: A meta-analysis of stimulant effects on overt/covert aggression-related behaviors in ADHD. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry* **4**: 253–261.

Correa H, De Marco L, Boson W, Nicolato R, Teixeira AL, Campo VR, Romano-Silva MA (2007): Association study of T102C 5-HT(2A) polymorphism in schizophrenic patients: diagnosis, psychopathology, and suicidal behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience* **9**: 97–101.

Dadds MR, Rhodes T. (2008): Aggression in young children with concurrent callous-unemotional traits: can the neurosciences inform progress and innovation in treatment approaches? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B Biological Sciences* **363**: 2567–76.

Damasio AR (1996): The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* **351**: 1413–1420.

Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL (2000): Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. *Science* **289**: 591-4.

Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL (2000): Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation-a possible prelude to violence. *Science* **289**: 591–594.

Dodge KA, Lochman JE, Harnish JD, Bates JE, Petit GS (1997): Reactive and proactive aggression in school children and psychiatrically impaired chronically assaultive youths. *Journal of Abnormal Psychology* **10**: 637–651.

Erdmann J, Shimron-Abarbanell D, Rietschel M, Albus M, Maier W, Körner J, Bondy B, Chen K, Shih JC, Knapp M, Propping P, Nöthen MM. (1996): Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5-HT2A) receptor gene: identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Human Genetics* **97**: 614-9.

Fairchild G, Hawes DJ, Frick PJ, Copeland WE, Odgers CL, Franke B, Freitag CM, De Brito SA (2019): Conduct disorder. *Nature Reviews Disease Primers* **5**: 1-25.

Fergusson DM, John Horwood L, Ridder EM (2005): Show me the child at seven: the consequences of conduct problems in childhood for psychosocial functioning in adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **46**: 837–849.

- Ferris C, Grisso T (1996): Understanding aggressive behavior in children. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **794**: 426-794.
- Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL (2000): A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry* **39**: 509–516.
- Freitas-Ferrari MC, Hallak JEC, Trzesniak C, i sur. (2010): Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literature. *Progress in Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. **34**: 565-580.
- Frick PJ, Viding EM (2009): Antisocial behavior from a developmental psychopathology perspective. *Development and Psychopathology*, **21**: 1111–1131.
- Gadow KD, Nolan EE, Sverd J, Sprafkin J, Schneider J (2008): Methylphenidate in children with oppositional defiant disorder and both comorbid chronic multiple tic disorder and ADHD. *Journal of Child Neurology* **23**: 981–990.
- Giorgetti M, Tecott LH (2004): Contributions of 5-HT_{2C} receptors to multiple actions of central serotonin systems. *European Journal of Pharmacology* **488**: 1–9.
- González-Castro TB, Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojop I, Pool García S, Velázquez-Sánchez MP, Genis A, López Narváez L (2013): Association of the 5HTR2A gene with suicidal behavior: Case-control study and updated meta-analysis. *BMC Psychiatry*, **13**: 25.
- Goodman M, New A, Siever L (2004): Trauma, genes, and the neurobiology of personality disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1032**: 104–116.
- Grafman J, Schwab K, Warden D, Pridgen A, Brown HR, Salazar AM (1996): Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* **46**: 1231–1238.
- Greydanus D, Pratt H, Greydanus S, Hoffman A (1992): Corporal punishment in schools: A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *Journal of Adolescent Health* **13**: 240–246.
- Gurnani T, Ivanov I, Newcorn JH (2016): Pharmacotherapy of Aggression in Child and Adolescent Psychiatric Disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* **26**: 65-73.

- Halperin JM, McKay KE, Grayson RH, Newcorn JH (2003): Reliability, validity, and preliminary normative data for the Children's Aggression Scale-Teacher Version. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **42**: 965-71.
- Hardisty RM, Stacey RS (1955): 5-Hydroxytryptamine in normal human platelets. *The Journal of Physiology*. **130**: 711-720.
- Hazell PL, Stuart JE (2003): A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry* **42**: 886–894.
- Herlenius E, Lagercrantz H (2001): Neurotransmitters and neuromodulators during early human development. *Early Human Development* **65**: 21-37
- Herrera V, McCloskey L (2003): Sexual abuse, family violence, and female delinquency: Findings from a longitudinal study. *Violence & Victims*. **18**: 319–334.
- Hong JS, Espelage DI (2012): A review of research on bullying and peer victimization in school: An ecological system analysis. *Aggression and Violent Behavior* **17**: 311–322.
- Hornung JP (2003): The human raphe nuclei and the serotonergic system. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. **26**: 331-343.
- Johnson AM, Hawes DJ, Eisenberg N, Kohlhoff J, Dudeney J (2017): Emotion socialization and child conduct problems: a comprehensive review and meta- analysis. *Clinical Psychology Review* **54**, 65–80.
- Joober R, Benkelfat C, Brisebois K, Toulouse A, Turecki G, Lal S, Bloom D, Labelle A, Lalonde P, Fortin D, Alda M, Palmour R, Rouleau GA. (1999): T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *Journal of psychiatry & neuroscience* **24**: 141–146.
- Josip Podobnik (2017): Povezanost polimorfizama gena za katehol-o-metil-transferazu i monoaminooksidazu tipa B i aktivnosti trombocitne monoaminooksidaze s agresivnim ponašanjem i psihopatološkim osobinama adolescenata u odgojnim domovima. Doktorska disertacija. Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet.
- Junewicz A, Billick SB (2020): Conduct Disorder; Biology and Developmental Trajectories. *Psychiatric Quarterly* **91**: 77-90.

Kazdin AE, Whitley M, Marciano PL (2006): Child-therapist and parent-therapist alliance and therapeutic change in the treatment of children referred for oppositional, aggressive, and antisocial behavior. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **47**: 436–445.

Keresteš G. Priručnik za primjenu Upitnika za mjerenje agresivnosti AG-87. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1992.

Khait VD, Huang YY, Zalsman G, Oquendo MA, Brent DA, Harkavy-Friedman JM, Mann JJ (2005): Association of serotonin 5-HT_{2A} receptor binding and the T102C polymorphism in depressed and healthy Caucasian subjects. *Neuropsychopharmacology* **30**: 166–172.

Kim J i sur. (2015): Chronic fetal hypoxia affects axonal maturation in guinea pigs during development: a longitudinal Diffusion Tensor Imaging and T2 mapping study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **42**: 658–665.

Kusumi I, Suzuki K, Sasaki Y, Kameda K, Sasaki T, Koyama T. (2002): Serotonin 5-HT receptor gene polymorphism, 5-HT receptor 2A function and personality traits in healthy subjects: a negative study. *Journal of Affective Disorders* **68**: 235–241.

Lai MK, Tsang SW, Alder JT, Keene J, Hope T, Esiri MM, Francis PT, Chen CP. (2005): Loss of serotonin 5-HT_{2A} receptors in the postmortem temporal cortex correlates with rate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology* **179**: 673-7.

Langevin S, Mascheretti S, Côté SM, Vitaro F, Boivin M, Turecki G, Tremblay RE, Ouellet-Morin I. (2019): Cumulative risk and protection effect of serotonergic genes on male antisocial behaviour: results from a prospective cohort assessed in adolescence and early adulthood. *The British Journal of Psychiatry* **214**: 137-145.

Ledbetter M (2006). Atomoxetine: a novel treatment for child and adult ADHD. *Neuropsychiatric disease and treatment* **4**: 455–466.

Lesch KP (2005): Serotonergic gene inactivation in mice: models for anxiety and aggression? *Novartis Foundation Symposium* **268**: 111–40.

Lewis R, Kapur S, Jones CR, Da Silva J, Brown GM, Wilson AA, Houle S, Zipursky RB. (1999): Serotonin 5-HT₂ Receptors in Schizophrenia: A PET Study Using [¹⁸F]Setoperone in Neuroleptic-Naive Patients and Normal Subjects *The American Journal of Psychiatry* **156**: 72-8.

Linnoila VM, Virkkunen M (1992): Aggression, suicidality, and serotonin. *The Journal of Clinical Psychiatry* **53**: 46-51.

- Liu J, Lewis G, Evans L (2013); Understanding aggressive behaviour across the lifespan. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* **20**: 156-168.
- Lopez V, Emmer E (2002): Influences of beliefs and values on male adolescents' decision to commit violent offenses. *Psychology of Men & Masculinity* **3**: 28–40.
- MacKinnon N, Kingsbury M, Mahedy L, Evans J, Colman I (2018): The association between prenatal stress and externalizing symptoms in childhood: evidence from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Biological Psychiatry* **83**: 100–108.
- Marazziti, D. (2017): Understanding the role of serotonin in psychiatric diseases. *Research* **6**: 180.
- Matthes S, Mosienko V, Bashammakh S, Alenina N, Bader M (2010): Tryptophan hydroxylase as novel target for the treatment of depressive disorders. *Pharmacology* **85**: 95-109.
- McDonough-Caplan HM, Beauchaine TP (2018): Conduct disorder: a neurodevelopmental perspective. In: Martel M, editor. *Developmental pathways to disruptive, impulse-control, and conduct disorders*. London: Academic/Elsevier Inc; p. 53–89.
- McMahon RJ, Forehand RL (2003): *Helping the noncompliant child: Family-based treatment for oppositional behavior* (2nd ed.). New York, NY: Guilford Press.
- McMahon RJ, Kotler JS (2006): Conduct problems. In D. A. Wolfe & E. J. Mash (Eds.), *Behavioral and emotional disorders in adolescence: Nature assessment, and treatment*(pp. 153–225). New York: Guilford Press.
- Meltzer HY (1990): Role of serotonin in depression. *Annals of the New York Academy of Sciences* **600**: 486–500.
- Moffitt T, Caspi A (2001): Childhood predictors differentiate life-course persistent and adolescence-limited antisocial pathways among males and females. *Development and Psychopathology* **13**: 355–375.
- Moffitt TE (2006): Life-course persistent versus adolescence-limited antisocial behavior. In D. Cicchetti & D. J. Cohen (Eds.), *Developmental psychopathology* (2nd ed., Vol. 3: Risk, disorder, and adaptation, pp. 570–598). New York, NY: John Wiley.
- Moffitt TE, Caspi A, Harrington H i sur. (2002): Males on the life-course-persistent and adolescence-limited antisocial pathways: follow-up at age 26 years. *Development and Psychopathology* **14**: 179–207.
- Morris RW, Kaplan NL. (2002): On the advantage of haplotype analysis in the presence of multiple disease susceptibility alleles. *Genetic Epidemiology* **23**: 221–33.

- Murray J i sur. (2016): Moderate alcohol drinking in pregnancy increases risk for children's persistent conduct problems: causal effects in a Mendelian randomisation study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **57**: 575–584.
- Nantel-Vivier A, Pihl RO, Young SN, Parent S, Belanger SA, Sutton R, Dubois ME, Tremblay RE, Seguin JR. (2011): Serotonergic contribution to boys' behavioral regulation. *PLoS One* **6**: e20304.
- Nemeroff CB, Owens MJ (2009): The role of serotonin in the pathophysiology of depression: as important as ever. *Clinical Chemistry* **55**: 1578-1579.
- Nikolac Perković M. (2015): Uloga moždanog neurotrofnog čimbenika u demenciji. Doktorska disertacija. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
- Nishiguchi N, Matsushita S, Suzuki K, Murayama M, Shirakawa O, Higuchi S (2001): Association between 5HT_{2A} receptor gene promoter region polymorphism and eating disorders in Japanese patients. *Biological Psychiatry* **50**: 123–128.
- Norton N, Owen MJ. (2005): HTR_{2A}: Association and expression studies in neuropsychiatric genetics, *Annals of Medicine* **37**: 121-129.
- Ogders DL, Moffitt TE, Broadbent JM, Dickson N, Hancox RJ, Harrington H, Caspi A (2008): Female and male antisocial trajectories: From childhood origins to adult outcomes. *Developmental Psychopathology*, **20**: 673–716.
- Padurariu M, Prepelita R, Ciobica A, Dobrin R, Timofte D, Stefanescu C, Chirita R (2016): Short Review on the Aggressive Behaviour: Genetical, Biological Aspects and Oxytocin Relevance. *International Letters of Natural Sciences* **52**: 43-53.
- Pappadopulos E, MacIntyre JC II, Crismon ML, Findling RL, Malone RP, Derivan A, Schooler N, Sikich L, Greenhill L, Schur SB, Felton CJ, Kranzler H, Rube DM, Sverd J, Finnerty M, Ketner S, Siennick SE, Jensen PS (2003); Treatment recommendations for the use of antipsychotics for aggressive youth (TRAAY). Part 2. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, **42**: 145–161.
- Parsons MJ, D'Souza UM, Arranz MJ, Kerwin RW, Makoff AJ (2004): The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biological Psychiatry*, **56**: 406–410.
- Pietrini P, Guazzelli M, Basso G, Jaffe K, Grafman J. (2000): Neural correlates of imaginal aggressive behavior assessed by positron emission tomography in healthy subjects. *American Journal of Psychiatry* **11**: 1772–1781.

Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA (2015): Annual research review: a metaanalysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **56**: 345–365.

Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PI, Daly MJ, Sham PC (2007): "PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses." *American Journal of Human Genetics*. **81**: 559-75.

Raine AJ (2002): Annotation: the role of prefrontal deficits, low autonomic arousal, and early health factors in the development of antisocial and aggressive behavior in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **43**: 417-34.

Rosell DR, Siever LJ (2015): The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectrums* **20**: 254-279.

Rosell DR, Thompson JL, Slifstein M, Xu X, Frankle WG, New AS, Siever LJ. (2010): Increased Serotonin 2A Receptor Availability in the Orbitofrontal Cortex of Physically Aggressive Personality Disordered Patients. *Biological Psychiatry* **67**: 1154–1162.

Roth BL (1994): Multiple serotonin receptors: clinical and experimental aspects. *Annals of Clinical Psychiatry* **6**: 67–78.

Roth BL, Xia Z (2004): Molecular and cellular mechanisms for the polarized sorting of serotonin receptors: relevance for genesis and treatment of psychosis. *Critical Reviews in Neurobiology* **16**: 229–36.

Seo D, Patrick CJ, Kennealy PJ (2008): Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggression and Violent Behavior* **13**: 383-395.

Sinopoli VM, Burton CL, Kronenberg S, Arnold PD. (2017): A review of the role of serotonin system genes in obsessive compulsive disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **80**: 372–381.

Stevens D, Charman T, Blair R (2001): Recognition of emotion in facial expressions and vocal tones in children with psychopathic tendencies. *The Journal of Genetic Psychology* **162**: 201–211.

Stockmeier CA. (2003): Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *Journal of Psychiatric Research* **37**: 357-73.

- Takahashi A, Quadros IM, de Almeida RM, Miczek KA (2012): Behavioral and pharmacogenetics of aggressive behavior. *Current topics in behavioral neurosciences* **12**: 73–138.
- Trace SE, Baker JH, Penas-Lledo E, Bulik CM (2013): The genetics of eating disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, **9**: 589–620
- Tricklebank M, Daly E (2019): The Serotonin System: History, Neuropharmacology and Pathology. U: Hoyer, D. (ur.) Serotonin receptors nomenclature. Academic Press, str. 63-93.
- Vitaro F, Brendgen M, Tremblay RE (2002): Reactively and proactively aggressive children: Antecedent and subsequent characteristics. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* **43**: 495–505.
- Williams J, Spurlock G, McGuffin P, Mallet J, Nöthen MM, Gill M, Aschauer H, Nylander PO, Macciardi F, Owen MJ. (1996): Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. European Multicentre Association Study of Schizophrenia (EMASS) Group. *Lancet* **347**: 1294-6.
- Winstanley CA, Theobald DE, Dalley JW, Glennon JC, Robbins TW (2004): 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists have opposing effects on a measure of impulsivity: interactions with global 5-HT depletion. *Psychopharmacology* **176**: 376–385.
- Wrzosek M, Lukaszewicz J, Serafin P, Jakubczyk A, Klimkiewicz A, Matsumoto H, Brower KJ, Wojnar M (2011): Association of polymorphisms in HTR2A, HTR1A and TPH2 genes with suicide attempts in alcohol dependence: a preliminary report. *Psychiatry Research* **190**: 149–151.
- Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W, Endicott J, Williams D (1986): The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *American Journal of Psychiatry* **143**: 35-9.
- Zeller A, Hahn S, Needham I, Kok G, Dassen T, Halfens R (2009): Aggressive behavior of nursing home residents toward caregivers: a systematic literature review. *Geriatric Nursing* **30**: 174–187.
- Zirpoli TJ (2008): Behavior management: Applications for teachers. 5. Upper Saddle River, N.J: Pearson/Merrill Prentice Hall.

8. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Antonia Kerum

Datum rođenja: 30.11.1996.

Obrazovanje:

2018.-2021. **Diplomski sveučilišni studij Eksperimentalna biologija; Fiziologija i imunobiologija**

Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Biološki odsjek, Zagreb (Republika Hrvatska)

2015.-2018. **Preddiplomski studij Biologija i ekologija mora**

Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel za studije mora, Split (Republika Hrvatska)

Radno iskustvo:

2020. Laboratorijska stručna praksa

Institut Ruđer Bošković, Zavod za molekularnu medicinu, Laboratorij za molekularnu neuropsihijatriju

Mentor: dr.sc. Gordana Nedić Erjavec

2019. Laboratorijska stručna praksa

Institut Ruđer Bošković, Zavod za molekularnu medicinu, Laboratorij za molekularnu neuropsihijatriju

Mentor: dr.sc. Dubravka Švob Štrac

Dodatno:

2018.-2019. Tečaj za osposobljavanje osoba koje rade s pokusnim životinjama: LabAnim A kategorija (Laboratory Animal Science Course: FELASA equivalent (60 sati))

Festival znanosti

Manifestacija koja promiče znanost.

9.Hrvatski kongres farmakologije

Projekt farmakologije za mlade: Abilify MyCite – first high-tech drug