

# Agresivnost i psihijatrijski poremećaji

---

Nimac-Kalcina, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:854811>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-31**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Petra Nimac-Kalcina**

**Agresivnost i psihijatrijski poremećaji**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za psihijatriju Vrapče, pod vodstvom doc. dr. sc. Dubravke Kalinić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Mentor rada: doc. dr. sc. Dubravka Kalinić, dr. med.

## **POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:**

**5-HIAA** – 5-hidroksiindoloctena kiselina

**5-HTT** – 5-HT transporter, serotoniniski transporter ili SERT

**5-HTTLPR-S** – polimorfizam u promotorskoj regiji vezanoj za gen za serotoniniski transporter, varijanta kratkog alela (engl. *5-HTT gene-linked polymorphic region-short allele*)

**ACC** – prednji cingularni korteks

**AD** – Alzheimerova bolest (engl. *Alzheimer's disease*)

**BAP** – bipolarni afektivni poremećaj

**BFHAVE-AD** – *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*

**BPSD** – bihevioralni i psihološki simptomi demencije

**BRSD** – *Behavioral Rating Scale for Dementia*

**BVC** – *Brøset Violence Checklist*

**bvFTD** – bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije

**CBT** – cognitive-behavioral therapy

**CMAI** – *Cohen-Mansfield Agitation Inventory*

**COMT** – katekol-O-metil transferaza

**COVR** – *Classification of Violence Risk*

**CT** – kompjutorizirana tomografija

**DASA** – *Dynamic Appraisal of Situational Aggression*

**dIPFC** – dorzolateralni prefrontalni korteks

**fMRI** – funkcionalna magnetska rezonancija

**GABA** – gama-aminomaslačna kiselina (engl. *Gamma-aminobutyric acid*)

**HCR-20** – *Historical, Clinical, and Risk Management-20*

**HD** – Huntingtonova bolest (engl. *Huntington's disease*)

**IED** – intermitentni eksplozivni poremećaj (engl. *Intermittent explosive disorder*)

**IQ** – kvocijent inteligencije (engl. *Intelligence quotient*)

**KBT** – kognitivno-bihevioralna terapija

**KBTp** – kognitivno-bihevioralna terapija za psihoze

**MAO-A** – monoaminooksidaza A

**MRI** – magnetska rezonancija

**NAcc** – *nucleus accumbens*

**NMDA** – N-metil-D-aspartat

**NPI** – *Neuropsychiatry Inventory*

**OR** – omjer rizika

**PET** – pozitronska emisijska tomografija

**PPA** – primarna progresivna afazija, varijanta frontotemporalne demencije

**PTSP** – posttraumatski stresni poremećaj

**RR** – relativni rizik

**SD** – semantička demencija, varijanta frontotemporalne demencije

**START** – *Short-Term Assessment of Risk and Treatability*

**TPH** – triptofan hidroksilaza

**vmPFC** – ventromedijalni prefrontalni korteks

**vIPFC** – ventrolateralni prefrontalni korteks

**VRAG** – *Violence Risk Appraisal Guide*

**VRS** – *Violence Risk Scale*

**V-RISK-10** – *Violence Risk Screening-10*

**VTA** – ventralna tegmentalna area

# Sadržaj

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1.	Uvod.....	1
1.	Agresivnost – definicija i podjela .....	1
1.1.	Biološki aspekti agresivnost .....	2
1.1.1.	Neuralna mreža.....	3
1.1.2.	Genetski i neurokemijski čimbenici.....	6
1.2.	Psihološki aspekti agresivnosti.....	9
2.	Agresivnost u psihijatriji.....	11
2.1.	Epidemiologija.....	11
2.2.	Agresivnost prema skupinama poremećaja.....	13
2.2.1.	Shizofrenija, shizotipni i sumanutni poremećaji (F20-F29).....	13
2.2.2.	Bipolarni afektivni poremećaj (F31).....	15
2.2.3.	Posttraumatski stresni poremećaj (F43.1) .....	16
2.2.4.	Poremećaji ličnosti (F60-F69).....	17
2.2.5.	Ovisnost o alkoholu (F10.0-F10.9) .....	17
2.2.6.	Demencije (F00-F03).....	19
3.	Procjena rizika .....	20
4.	Terapijski pristup i liječenje nasilnog ponašanja u psihijatriji .....	22
5.	Zaključak.....	24
6.	Zahvala .....	25
7.	Popis literature.....	26
8.	Životopis.....	35

## SAŽETAK

### Agresivnost i psihijatrijski poremećaji

#### Petra Nimac-Kalcina

Agresivnost je bilo koje ponašanje, od fizičkog nasilja do verbalnih prijetnji, koje uključuje napad na drugu osobu, živo biće ili predmet s namjerom nanošenja štete, boli ili ozljede. Predstavlja veliki javnozdravstveni problem jer utječe na osobe svih životnih dobi, a prema nekim procjenama na svjetskoj razini odnosi i do 1,3 milijuna života godišnje. Agresivnost se najčešće dijeli na proaktivnu ili instrumentalnu te na reaktivnu ili impulzivnu agresivnost. Kada je pojedinac proaktivno agresivan, to znači da su njegova agresivna djela unaprijed planirana i hladnokrvno provedena u svrhu postizanja nekog cilja. S druge strane, reaktivna agresivnost je najčešće odgovor na provokaciju i podražaj koji osoba percipira kao opasan ili prijeteći pa je kao takva neplanirana, impulzivna i popraćena aktivacijom autonomnog živčanog sustava. Na pitanje zašto se netko ponaša agresivno nema jednoznačnog odgovora: postoje mnogobrojni faktori koji mogu precipitirati agresivno ponašanje i dovesti do neadekvatnih akcija ili reakcija kod pojedinca. Nema sumnje da je kod pojedinih osoba podloga za nasilje neurobiološka. Najčešće se u tom kontekstu razmatraju moždane regije odgovorne za ponašanje, kontrolu reakcija, emocije i donošenje odluka na temelju posljedica: ventromedijalni (vmPFC), ventrolateralni (vlPFC) i dorzolateralni (dlPFC) prefrontalni korteks; prednji cingularni korteks (ACC) i inzularni korteks te strukture limbičkog sustava, ponajprije amigdala i hipokampus. Neuroslikovne pretrage kontinuirano pokazuju volumne i funkcionalne anomalije u ovim regijama kod nasilnih osoba i zatvorenika. Nadalje, sve je više istraživanja koja pokušavaju povezati određene gene s povećanom agresivnošću. Na tom polju ističu se geni koji kodiraju za enzime odgovorne za razgradnju kateholamina, ponajprije gen za monoamino oksidazu A (MAO-A) i katehol-O-metil transferazu (COMT). Također, istražuju se geni vezani za serotoninergični i dopaminergični sustav, ali i ostale neurokemijske čimbenike poput glutamata, GABA-e, oreksina, oksitocina/vazopresina, opioda i mnogih drugih. Smatra se da geni sami po sebi nisu apsolutno odgovorni za određeno ponašanje kod ljudi, već na njih veliki utjecaj imaju okolišni čimbenici. Među njima se ističu iskustva u ranom djetinjstvu kao što su zanemarivanje, nasilje, ovisnost i kriminalna povijest roditelja, a u odrasloj dobi svakako treba istaknuti ovisnost o alkoholu i ostalim psihoaktivnim supstancama. Određene traume, neurodegenerativne ili maligne bolesti mozga također mogu uzrokovati bihevioralne promjene kod prethodno neproblematične osobe. Psihijatrijski poremećaji, ponajprije poremećaji iz spektra shizofrenije, poremećaji ličnosti, ali i druge psihijatrijske dijagnoze poput bipolarnog afektivnog poremećaja (BAP) ili posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) nose sa sobom određeni rizik od agresivnog ponašanja ili počinjenja nasilnog kaznenog djela. Relativni rizik da će psihijatrijski pacijent počiniti bilo kakvu vrstu nasilnog djela je dva do četiri puta veći



nego za osobu bez psihijatrijske dijagnoze, premda je apsolutni rizik u općoj populaciji nizak. Ta informacija je važna s medicinskog, javnozdravstvenog i pravnog aspekta. Ponajprije, u javnosti postoji stigma prema psihijatrijskim bolesnicima, a neselektivna medijska izvještavanja često potpiruju taj strah. Pretpostavka da bi se neki pacijent mogao ponašati agresivno oblikuje terapijski pristup, pogotovo prilikom hospitalizacije. Također, psihijatrijska dijagnoza i eventualna neuračunljivost osobe prilikom počinjenja nekog nasilnog kaznenog djela utječe na sudsku presudu i kaznu za to djelo, a prepoznavanje faktora rizika djeluje u svrhu zaštite samog pacijenta, osoba koje ga okružuju i općeg stanovništva uz povećanje kvalitete života i sigurnosti svih članova zajednice. Faktori rizika koji se mogu koristiti kao prediktori za agresiju kod psihijatrijskih bolesnika su: faktori vezani uz samog pacijenta (npr. spol, dob, dijagnoza, težina psihopatologije, ovisnosti, povijest nasilnog ponašanja), faktori vezani uz psihijatrijsku ustanovu (npr. lokacija, atmosfera, prenapučenost, restrikcije) i faktori vezani uz osoblje (prosjeak godina i spol medicinskog osoblja, godine iskustva, kvaliteta interakcije s pacijentima). Rizik od agresivnosti veći je kod pacijenata mlađe životne dobi, muškog spola, nižeg stupnja obrazovanja, ovisnika (pogotovo ako konzumiraju više supstanci istovremeno) i onih prisilno zadržanih u ustanovi, kod pacijenata koji su prethodno više puta hospitalizirani, imaju povijest nasilnog ponašanja prema sebi ili drugima, i kod onih koji imaju dijagnozu iz spektra shizofrenije (pogotovo ako su psihotični). Procjena rizika za agresivni ispad važan je korak u pristupu psihijatrijskom pacijentu. Procjena se provodi pomoću mnogobrojnih skala za procjenu. Statičke (nepromjenjive) faktore rizika proučavaju aktuarni instrumenti, dok se instrumenti za strukturiranu profesionalnu prosudbu baziraju na dinamičkim (promjenjivim) instrumentima. Općenito, poželjno je da se psihijatrijskom pacijentu pristupa s više kombiniranih metoda, odnosno farmakološkom terapijom uz psihoterapijsku potporu. Klozapin je atipični antipsihotik koji smanjuje neprijateljsku nastrojenost, impulzivnost i agresivnost kod psihotičnih pacijenata. Postotak onih kojima se kliničko stanje ne popravlja ni nakon dva različita antipsihotika doseže i do 30 %, a za njih je rješenje upravo klozapin. Nuspojave lijekova predstavljaju značajnu prepreku liječenju: od nepridržavanja terapiji do prekida liječenja. Tipične antipsihotike karakteriziraju ekstra-piramidalni simptomi, na primjer tardivna diskinezija. Ostale najčešće nuspojave su antikolinergični učinci, sedacija, hiperprolaktinemija i ortostatska hipotenzija. Atipični antipsihotici uzrokuju metaboličke promjene – hiperglikemiju, hiperlipidemiju i povećanje tjelesne mase. Sedacijski učinak razlikuje se od lijeka do lijeka. Klozapin se ističe specifičnim nuspojavama – neutropenijom, tj. agranulocitozom i konvulzijama. Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) pokazala se kao dobra nadopuna medikamentoznoj terapiji. Ne treba zanemariti niti programe zdravog životnog stila, socijalizacije i zapošljavanja te osiguravanja stambenog pitanja koji psihijatrijskim pacijentima podižu kvalitetu života i daju im priliku za relativno normalan život u zajednici.

Ključne riječi: agresivnost, neurobiološki čimbenici, genetski čimbenici, psihijatrijski poremećaji, faktori rizika, procjena rizika, liječenje

## **SUMMARY**

### **Aggression and psychiatric disorders**

#### **Petra Nimac-Kalcina**

Aggression is any form of behavior, from physical violence to verbal threats, that involves attacking another person, living being or object with the intent to cause harm, pain, or injury. It represents a major public health issue as it affects individuals of all ages and, according to some estimates, accounts for up to 1.3 million lives globally each year. Aggressiveness is most commonly divided into proactive or instrumental and reactive or impulsive aggressiveness. When an individual is proactively aggressive, it means that their aggressive actions are premeditated and cold-bloodedly executed to achieve a certain goal. On the other hand, reactive aggressiveness is usually a response to provocation or a stimulus perceived by the person as dangerous or threatening; it is thus unplanned, impulsive, and accompanied by activation of the autonomic nervous system. There is no simple answer to the question of why someone behaves aggressively: numerous factors can precipitate aggressive behavior and lead to inappropriate actions or reactions in an individual. There is no doubt that in some individuals, the basis for violence is neurobiological. Brain regions responsible for behavior, control of reactions, emotions, and decision-making based on consequences are most often considered in this context: the ventromedial (vmPFC), ventrolateral (vlPFC), and dorsolateral (dlPFC) prefrontal cortex; the anterior cingulate cortex (ACC) and insular cortex; and structures of the limbic system, primarily the amygdala and hippocampus. Neuroimaging studies continuously show volumetric and functional anomalies in these regions in violent individuals and incarcerated offenders. Furthermore, there is increasing research attempting to link certain genes with increased aggressiveness. Genes encoding enzymes responsible for the breakdown of catecholamines, primarily the gene for monoamine oxidase A (MAO-A) and catechol-O-methyl transferase (COMT), stand out in this field. Additionally, genes related to the serotonergic and dopaminergic systems, as well as other neurochemical factors such as glutamate, GABA, orexin, oxytocin/vasopressin, opioids, and many others, are being investigated. It is believed that genes alone are not solely responsible for certain behaviors in humans; environmental factors also have a significant influence on them. Early childhood experiences such as neglect, violence, parental addiction, and criminal history, as well as substance abuse in adulthood, are particularly notable among these factors. Certain traumas, neurodegenerative or malignant brain diseases can also cause behavioral changes in previously unproblematic individuals. Psychiatric disorders, primarily schizophrenia spectrum disorders, personality disorders, but also other psychiatric diagnoses such as bipolar affective disorder (BAP) or post-traumatic stress disorder (PTSD), carry a certain risk of aggressive behavior or committing a violent crime. The relative risk that a psychiatric patient will commit any type of violent act is two to four times higher than for a person without

a psychiatric diagnosis, although the absolute risk in the general population is low. This information is important from a medical, public health, and legal perspective. Firstly, there is a stigma towards psychiatric patients in society, and unselective media reporting often fuels this fear. The assumption that a patient might behave aggressively shapes the therapeutic approach, especially during hospitalization. Additionally, a psychiatric diagnosis and possible insanity at the time of committing a violent crime affect the court verdict and penalty for that crime, and recognizing risk factors serves to protect the patient themselves, those around them, and the general population, enhancing the quality of life and safety for all community members. Risk factors that can be used as predictors of aggression in psychiatric patients include: factors related to the patient (e.g., gender, age, diagnosis, severity of psychopathology, addictions, history of violent behavior), factors related to the psychiatric institution (e.g., location, atmosphere, overcrowding, restrictions), and factors related to staff (average age and gender of medical staff, years of experience, quality of interaction with patients). The risk of aggression is higher in younger patients, males, those with lower education levels, addicts (especially if they use multiple substances simultaneously), and those forcibly detained in the institution, patients who have been previously hospitalized multiple times, have a history of violent behavior towards themselves or others, and those diagnosed with schizophrenia spectrum disorders (especially if psychotic). Risk assessment for aggressive outbursts is an important step in approaching a psychiatric patient. Assessment is conducted using numerous scales for evaluation. Actuarial instruments study static (unchangeable) risk factors, while structured professional judgment instruments are based on dynamic (changeable) factors. In general, it is desirable to approach a psychiatric patient with a combination of methods, i.e., pharmacological therapy combined with psychotherapeutic support. Clozapine is an atypical antipsychotic that reduces hostility, impulsivity, and aggressiveness in psychotic patients. The percentage of those whose clinical condition does not improve even after two different antipsychotics reaches up to 30%, and for them, clozapine is the solution. Drug side effects present a significant barrier to treatment, from non-adherence to therapy to discontinuation of treatment. Typical antipsychotics are characterized by extrapyramidal symptoms, for example, tardive dyskinesia. Other common side effects are anticholinergic effects, sedation, hyperprolactinemia, and orthostatic hypotension. Atypical antipsychotics cause metabolic changes—hyperglycemia, hyperlipidemia, and weight gain. The sedative effect varies from drug to drug. Clozapine stands out with specific side effects—neutropenia, i.e., agranulocytosis, and convulsions. Cognitive-behavioral therapy (CBT) has proven to be a good complement to medication therapy. Healthy lifestyle programs, socialization and employment programs, and securing housing, which raise the quality of life for psychiatric patients and give them a chance for a relatively normal life in the community, should not be neglected either.

Key words: Aggression, neurobiological factors, genetic factors, psychiatric disorders, risk factors, risk assessment, treatment

## 1. Uvod

Agresivnost se može definirati kao bilo koji tip ponašanja, od fizičkog nasilja do verbalnih prijetnji, koji uključuje napad na drugu osobu, živo biće ili predmet s namjerom nanošenja štete, boli ili ozljede (1). Agresivnost nije karakteristična samo za čovjeka; viđamo je kod svih životinjskih vrsta i u životinjskom svijetu ona je alat kojim se osigurava hrana, brani teritorij i štite članovi krda ili čopora, dok je nasilje abnormalno ponašanje koje krši moralna, etička i ljudska prava, a svojstveno je samo ljudskoj vrsti (2).

Na agresivno ponašanje mogu utjecati različiti kulturološki i biološki faktori, ali i neurodegenerativne bolesti te druga patološka stanja (poput tumora ili vaskularnih lezija) koja narušavaju morfološko-funkcionalni integritet mozga (3,4). Određeni psihijatrijski poremećaji, kao što su poremećaji iz spektra shizofrenije, poremećaji ličnosti i ovisnosti, također mogu biti u korelaciji s povećanim rizikom od nasilja (5). Uz to, ponekad agresivnost može biti jedan od prvih simptoma bolesti, kao što je slučaj kod biheviornalne varijante frontotemporalne demencije (6).

Osobe s psihijatrijskim bolestima nerijetko su stigmatizirane u društvu upravo zbog straha da će napraviti nešto nepredvidivo i nasilno. Mediji koji često naglašavaju psihijatrijske dijagnoze počinitelja kaznenih djela ne pomažu skidanju stigme s mentalnih bolesti, već i doprinose društvenom odbacivanju psihijatrijskih bolesnika (7).

Razumijevanje neuroloških mehanizama nastanka agresivnosti, kao i svih faktora koji pospješuju ili suprimiraju ispoljavanje agresivnog ponašanja, ključno je za napredak u smislu prevencije i terapije, ali i procjene rizika od počinjenja kaznenih djela onih osoba koje pokazuju agresivne tendencije.

### 1. Agresivnost – definicija i podjela

Svjetska zdravstvena organizacija definirala je agresivnost i nasilje kao „namjernu uporabu fizičke sile ili moći, bilo da je ona potencijalna ili stvarna, protiv sebe, druge osobe, ili protiv grupe ili zajednice, koja rezultira ili s velikom vjerojatnošću može rezultirati ozljedom, smrću, psihološkom traumom, oštećenjem razvoja ili deprivacijom“ (8). Agresivnost se može podijeliti na nekoliko načina (9). Razlikujemo fizičku i verbalnu, odnosno psihičku agresiju. Također, razmatramo je li agresija usmjerena prema sebi ili prema drugoj osobi, ali i je li ona u određenom kontekstu adaptivna, tj. društveno prihvatljiva ili je maladaptivna, odnosno društveno neprihvatljiva.

Agresivnost se ipak najčešće dijeli s obzirom na to je li unaprijed planirana, što se naziva proaktivnom, predatorskom ili instrumentalnom agresivnošću, ili je neplanirana – impulzivna, reaktivna ili afektivna (10). Proaktivna agresivnost je u pravilu hladnokrvna – ne javlja se kao odgovor na neposrednu prijetnju, već se planirano koristi u svrhu postizanja nekog zacrtanog cilja (11). Primjer društveno prihvatljive proaktivne agresije je agresija u formi rata. Još u 15. stoljeću prije Krista odvila se između Egipćana i Kanaanaca bitka kod Megidda; prva je to bitka o kojoj su zapisani uvjerljivi podaci o strategiji i taktici, a rat se kao takav zadržao u ljudskom društvu do dana današnjeg (12). S druge strane, reaktivna agresivnost javlja se kao odgovor na prijetnju, napad ili provokaciju koji u pojedincu pobuđuju negativne emocije poput straha i ljutnje, a sve uz aktivaciju autonomnog živčanog sustava (13). Ovakav tip agresije je društveno prihvatljiv u situacijama samoobrane, ali se može smatrati patološkim kad se na relativno manju provokaciju odgovori pretjeranom agresivnom reakcijom (9). U literaturi se, uz navedene, može pronaći i termin apetitivne agresije koja podrazumijeva nasilje koje počinitelj vrši jer izazivanje štete, boli ili ozljede žrtve u njemu izaziva osjećaj užitka. Ovakav tip agresije također je svojstven samo ljudima (14).

Uz pojam agresije usko su vezani termini ljutnje i iritabilnosti. Ljutnja je gorivo za agresivno ponašanje; to je neugodna emocija popraćena aktivacijom autonomnog živčanog sustava koja može varirati u intenzitetu, od iritacije do bijesa, a na čovjeka djeluje motivirajuće, odnosno potiče ga da djeluje prema postizanju nekog cilja (15).

Ljutnja je stanje afekta, agresivnost je ponašanje, a iritabilnost je osobina koja se sastoji od ljutnje i agresivnosti, u smislu da su iritabilne osobe pretjerano osjetljive i na negativne vanjske podražaje ili provokacije odgovaraju ljutnjom, odnosno agresijom (16).

### **1.1. Biološki aspekti agresivnost**

Kao što je već spomenuto, agresivnost je ponašanje koje je rasprostranjeno u cijelom životinjskom carstvu, a čovjek nije iznimka. Za razliku od životinja koje agresiju uglavnom koriste kako bi se osigurale, nahranile i preživjele (2), podloga ljudskog agresivnog ponašanja je multifaktorijalna i kompleksna. Sklonost agresivnom ponašanju mogu pospješiti različiti kulturološki i biološki faktori poput događaja u ranom djetinjstvu i životu, ovisnosti o drogama ili alkoholu, genske mutacije koje alteriraju funkciju neurotransmitora ili njihovih receptora, ali i neurodegenerativne bolesti, ozljede mozga, vaskularne lezije i druga stanja koja narušavaju morfološko-funkcionalni integritet mozga. Primjer za potonje je bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije, neurodegenerativne bolesti koju karakterizira atrofija frontalnog i temporalnog režnja na CT-u i

MR-u, a čiji su prvi simptomi promjene ličnosti upravo u vidu novonastalog neprimjerenog, impulzivnog i kriminalnog ponašanja (npr. krađa, uriniranje u javnosti, seksualni prekršaji) (6).

Činjenica da različite neurološke bolesti ili ozljede mozga mogu djelovati kao okidač za razvoj agresije u prethodno „mirne“ osobe usmjerila je znanstvena istraživanja prema otkrivanju neuroloških krugova i centara koji kontroliraju ponašanje i omogućavaju nam da u određenim okolnostima i situacijama reagiramo primjerenom. Nesreća Phineasa Gagea 1848. jedna je od prvih koja je bacila svjetlo na kompleksnu mrežu moždane kontrole ponašanja i emocija. Gospodin Gage imao je tek 25 godina kad mu se, dok je radio na izgradnji željeznice u Vermontu, željezna šipka probila kroz lijevi obraz i prošla kroz frontalni dio mozga i lubanje. Začudo je preživio, čak se i fizički oporavio, ali su promjene u njegovoj ličnosti i ponašanju bile dramatične i opsežne. Liječnik J.M. Harlow koji je prvi sanirao njegovu ozljedu opisao je ove promjene: „Čini se da je potpuno uništena ravnoteža između njegovih intelektualnih sposobnosti i životinjskih nagona. Mušičav je, bez poštovanja, povremeno se prepušta najprljavijem psovanju (...) pokazuje jako malo poštovanja prema svojim kolegama, nervozan je kada se neka ograničenja ili savjeti kose s njegovim željama, ponekad je tvrdoglavo uporan, ali hirovit i kolebljiv, pun planova za budućnost koji se prije odbace nego što se provedu u djelo zbog novih planova koji se čine izvediviji.“ Zanimljivo je da se u ovom periodu jako malo pozornosti pridavalo moždanoj kori, odnosno smatralo se da ona ima zaštitnu funkciju i ne sudjeluje značajno u moždanoj aktivnosti (17,18). Danas je, zahvaljujući istraživanjima koja proučavaju neuroanatomiju, neurokemiju i neurotransmitore, kao i genetičke faktore koji ih modificiraju, uz vizualni prikaz individualnih razlika i patologije neuroslikovnim metodama, jasno da agresivnost ima svoju složenu neurobiološku podlogu, odnosno da je ona rezultat anomalija i neravnoteže u neuralnim regulacijskim krugovima.

### **1.1.1. Neuralna mreža**

Brojna istraživanja dokazala su da u mozgu postoji nekoliko centara koji se strukturom, volumenom ili funkcijom razlikuju kod osuđivanih kriminalaca ili nasilnika u odnosu na osobe koje nisu agresivne (19). Uglavnom su pronađene promjene u područjima mozga koja sudjeluju u društvenom i moralnom procesiranju, odnosno u onim područjima koja su uključena u integraciju vanjskih podražaja s osjećajima i društveno-kulturološki prihvatljivim reakcijama. Primarno se radi o ventromedijalnom (vmPFC), ventrolateralnom (vlPFC) i dorzolateralnom (dlPFC) prefrontalnom korteksu; prednjem cingularnom korteksu (ACC) i inzularnom korteksu te strukturama limbičkog sustava, ponajprije amigdali i hipokampusu (19).

Provokativne vanjske podražaje koji bi mogli djelovati kao okidač za agresivnu reakciju čovjek najprije doživljava svojim vidnim, slušnim i drugim osjetilima. Oni se prvo procesuiraju u senzornim centrima, a zatim se procjenjuju u vidnim i slušnim integrativnim centrima (npr. talamusu) te u višim moždanim regijama kao što su prefrontalni, temporalni i parijetalni korteks. Zahvaljujući amigdali i ostalim strukturama limbičkog sustava stavljaju se u kontekst s prethodno doživljenim iskustvima. Limbički sustav je okidački, pokretački: on je taj koji potiče reakciju, a viši kortikalni centri, ponajprije frontalni korteks i prednji cingularni korteks, djeluju kao njegovi regulatori i supresori, uzimajući u obzir primjerenost reakcije, njene moguće posljedice i društvene norme (9,20). Razni genetski i okolišni čimbenici mogu utjecati na bilo koji od ovih koraka u procesiranju podražaja i na taj način dovesti do iskrivljenog doživljaja, odnosno shvaćanja nekog podražaja kao prijetećeg ili opasnog. Primjer takvih čimbenika su problemi sa sluhom i vidom, konzumiranje psihodeličnih supstanci ili alkohola, ali i razne traume (9).

Kad je riječ o regulaciji ponašanja i reakcijama na vanjske podražaje, ozbiljna ozljeda Phineasa Gagea preusmjerila je pažnju najprije na prefrontalni korteks. On se dijeli na ventromedijalni, ventrolateralni i dorzolateralni dio, a svaki od njih ima zasebne funkcije kad je riječ o donošenju različitih moralnih odluka.

VmPFC ima ulogu u donošenju odluka, regulira negativne emocije, procesuiraju vrijednosti određenih podražaja, ali i nagrada; aktivira se onda kada pojedinac razmišlja o sebi, primjerice, kako bi se osjećao na nečijem mjestu, odnosi li se neka osobina na njega ili prilikom prisjećanja na neke autobiografske uspomene (21). VmPFC važan je zbog svoje recipročne veze s amigdalom, što je ključno u kontroli emocija općenito, ali i prilikom donošenja odluka temeljenih na nagradama. Amigdala iz talamusa i senzornog korteksa prima informacije o moguće prijetećem podražaju i šalje eferentne signale u moždano deblo, ali i u vmPFC, koji na nju povratno djeluje modulirajući i na taj način kontrolira njenu aktivnost. Poremećaji u signaliziranju unutar ovog kruga, konkretno hipoaktivnost vmPFC-a, povezani su s anksioznošću i poremećajima raspoloženja. (22,23). Osobe koje boluju od intermitentnog eksplozivnog poremećaja (IED), a koji je karakteriziran impulzivnom agresivnošću, imaju slične rezultate na testu prepoznavanja emocija kao i osobe s ozljedom medijalnog PFC-a i amigdale (24). Lošije raspoznaju izraze ljutnje, gađenja i iznenađenja, a u usporedbi sa zdravim kontrolama, neutralna lica pogrešno prepoznaju kao strah ili gađenje.

DIPFC također je uključen u samokontrolu i suprimiranje snažnih emocionalnih reakcija. Ovaj dio mozga odgovoran je za procjenu koristi i rizika, rješavanje problema, a sudjeluje i u krugovima koji su važni za sustav nagrađivanja (25,26). Transkranijalna stimulacija istosmjernom strujom desnog DIPFC-a rezultira smanjenjem proaktivne agresivnosti kod muškaraca, za koje inače vrijedi da

češće koriste fizičku agresiju od žena (27,28). Stimulacija dlPFC-a nije utjecala na reaktivnu agresivnost.

Prednji cingularni korteks (ACC) zaslužan je za obradu i integraciju emocionalnih i kognitivnih neuralnih procesa (29). Ima bogate veze s amigdalom što je ključno za regulaciju emocija, na autonomni živčani sustav djeluje u sprezi s hipotalamusom i moždanim deblom, a upleten je i u procese pamćenja te procesuiranje nagrada (30).

Njegov emocionalni dio, odnosno dio koji je zaslužan za obradu emocionalnih inputa povezan je s ostalim dijelovima limbičkog sustava, ali i s PFC-om. Bol, uočavanje pogreške i nagrada samo su neki od podražaja koji aktiviraju ACC (31). Neuralni krug koji čine ACC i amigdala uz nadzor i modulaciju PFC-a ključan je za kontrolu osjećaja i ponašanja pod utjecajem osjećaja, osobito kada je potrebno kontrolirati bijes (32). Kod osoba sa shizofrenijom i antisocijalnim poremećajem ličnosti koje se ponašaju nasilno u ACC-u se mogu pronaći volumne ili funkcionalne promjene u odnosu na one koji se ne ponašaju agresivno (33,34).

Neuroslikovne pretrage osuđenih kriminalaca, obiteljskih nasilnika, osoba koje pate od mentalnih bolesti te osoba koje pokazuju znakove psihopatije pokazale su da morfološko-funkcionalne anomalije i volumne promjene u strukturama temporalnog režnja mogu biti objašnjenje za njihovo neadekvatno i neregulirano društveno i emocionalno ponašanje (19). Hipokampus i amigdala ističu se unutar temporalnog režnja kao važne strukture limbičkog sustava. Oni su odgovorni za stanja afekta, anksioznosti i straha (35), a zajedno s vmPFC-om sudjeluju u donošenju odluka na temelju vanjskih podražaja (21). Tijekom procesa donošenja odluka, amigdala pomaže u obradi emocija, kao i tjelesnih osjeta povezanih s odlukom. Određena odluka može rezultirati različitim ishodima, a hipokampus bilježi te ishode kao sjećanja (36). Ako se u budućnosti pojavi potreba za donošenjem slične odluke, vmPFC može koristiti zabilježene ishode, odnosno sjećanja, za brzo donošenje odluke (37). Uravnoteženi odnosi među ovim strukturama omogućavaju uravnoteženo emocionalno ponašanje, odnosno izbjegavanje agresivnosti. Stoga, bilo kakve alteracije u njihovoj anatomiji ili volumenu stvaraju preduvjete za impulzivnost i agresivne reakcije. Posebno je u tom smislu zanimljiva amigdala, čije su se volumne varijacije u više istraživanja povezale s agresivnim ponašanjem, s tim da su neke studije pokazale njezino umanjene, a neke uvećanje volumena (38-40). S druge strane, osobe čiji je *modus operandi* proaktivna, instrumentalna agresija, kao što su psihopati ili osobe s antisocijalnim poremećajem ličnosti, nerijetko imaju smanjenu aktivnost i reaktivnost amigdale (41). Već spomenuta kontrola vmPFC-a na amigdalu važna je jer deficiti u ovom odnosu mogu biti povezani s agresivnim ponašanjem kod psihijatrijskih bolesnika.

Naposljetku, inzularni korteks, kao još jedna struktura koja pripada limbičkom sustavu, povezan je s amigdalom, ACC-om i PFC-om te zajedno s njima sudjeluje u reagiranju na provokativne podražaje, kao i na uzvratanje istom mjerom (42). Na MRI snimkama mozga nasilnih počinitelja



kaznenih djela, osim smanjenog volumena sive tvari u lijevom NAcc-u te lijevoj i desnoj amigdali, može se naći i smanjena siva tvar lijeve inzule (43).

### **1.1.2. Genetski i neurokemijski čimbenici**

Mnogobrojni geni pokušali su se, s više ili manje uspjeha, dovesti u vezu s poremećajima koje karakterizira agresivno ponašanje. Skupine gena koje su se prometnule kao najodgovornije za probleme u kontroli ponašanja i(li) agresije su vezane uz metabolizam i djelovanje serotonina, katekolamina i drugih neuromodulatora. Pojednostavljeno, svi geni koji kodiraju za receptore, transportere, enzime i druge važne molekule u sintezi, djelovanju i degradaciji neuromodulatora mogu zbog svojih varijacija, mutacija, povećane ili snižene aktivnosti djelovati u smjeru povišene agresivnosti.

#### **MAO-A**

Veliki interes u tom pogledu dobio je enzim monoaminoooksidaza (MAO-A), odnosno istoimeni gen koji ga kodira. MAO-A je enzim koji je, uz katekol-O-metil transferazu (COMT), odgovoran za razgradnju serotonina, noradrenalina i dopamina, uz napomenu da COMT djeluje samo na razgradnju dopamina. Noradrenalin i dopamin mogu potaknuti agresivno ponašanje prema drugim ljudima, a dopamin je uključen i u krugove važne za samo započinjanje i provođenje agresivnog čina (44). Genetske varijante, kongenitalne mutacije ili deficiti gena MAO-A koje u konačnici snižavaju aktivnost ovog enzima povezane su s višim rizikom za antisocijalni poremećaj ponašanja i nasilje, a osobito je zanimljivo da na ove varijante veliki utjecaj imaju i iskustva u ranom djetinjstvu (45). Točnije, ako je osoba doživjela nasilje u djetinjstvu, a ima nisko aktivnu varijantu MAO-A enzima, imat će povećan rizik za razvoj antisocijalnog poremećaja. U konačnici, smanjena aktivnost MAO-A enzima u mozgu korelira s povećanom sklonošću prema agresivnom ponašanju (45). Kod osoba s nisko aktivnom varijantom MAO-A gena pronađene su i morfološko-funkcionalne promjene u centralnom živčanom sustavu, ponajprije smanjen volumen struktura limbičkog sustava i pojačana aktivnost amigdale, uz smanjenu reaktivnost PFC-a, što je također predispozicija za agresivno ponašanje (46).

#### **COMT**

Polimorfizmi COMT gena također se povezuju s ljudskom agresijom. Jedan od razloga je što COMT enzim razgrađuje gotovo 60 % dopamina u PFC-u, zbog čega ima kontrolu nad dopaminergičnim

signaliziranjem. Kod miševa su zabilježene povišene vrijednosti dopamina neposredno prije, za vrijeme i nakon agresivnog sukoba (47). Uz dopamin, smatra se da i ostali katekolamini stimuliraju agresivno ponašanje (48).

Najčešći polimorfizam COMT gena je zamjena valina metioninom na mjestu Val158Met. Posljedično, nastaje varijanta gena koja kodira za COMT enzim čija je aktivnost za 40 % manja od normalne (48). Osobe s takvim, manje aktivnim enzimom, slabije razgrađuju dopamin, zbog čega su dopaminergični putevi u mozgu hiperstimulirani, a osoba često iritabilna (49). Pretpostavka je da Val/Val pojedinci, zbog aktivnijeg COMT enzima koji promptno razgrađuje katekolamine u PFC-u, bolje podnose stresne situacije s obzirom da tada dolazi do otpuštanja većih količina katekolamina (50).

Met/Met varijanta gena, koja kodira za najmanje aktivnu varijantu COMT enzima, pokazala se kao rizična za agresivno ponašanje u više životinjskih vrsta (51). Enzim kojeg kodira Val/Val varijanta gena je visoko aktivan, stoga ove osobe imaju manje razina katekolamina (dopamina) u PFC-u (51).

Istraživanja koja su se bavila povezanošću polimorfizama COMT gena s agresivnošću dala su neujednačene rezultate: u istraživanjima koja su proučavala muške adolescente, Val-Val varijanta pokazala se kao rizični faktor za razvoj agresije ovisno o životnim okolnostima (52), a kod onih s ADHD-om bila je povezana sa slabijom samokontrolom i smanjenim suosjećanjem s tuđim strahom (53). S druge strane, u istraživanju švedske populacije, promatrala se interakcija genetskih varijanti COMT gena s izloženošću nasilju i odnosom roditelj-dijete. Pojedinci s Val/Val varijantom koji su bili izloženi nasilju, ali su imali dobar odnos roditelj-dijete pokazali su se kao manje fizički agresivni od nositelja Met/Met varijante gena u istim uvjetima (54). Interakcija okoliša i gena najvjerojatnije ima veliki utjecaj na konačni ishod, odnosno okolišni čimbenici različito djeluju na različite genotipove te u konačnici na sklonost pojedinca agresivnosti (51).

## **SEROTONIN**

Dopaminski i serotonergični sustavi komuniciraju i uvelike utječu na dijelove mozga koji su odgovorni za ponašanje, stoga ne čudi da genetske mutacije ili varijacije u ovim sustavima mogu rezultirati agresivnošću. Više pozornosti svakako je na serotoninu, s obzirom da se aksoni serotonergičnih neurona protežu u gotovo sve moždane centre, a sam serotonin ima modulacijski učinak na niz psiholoških i fizioloških funkcija, počevši od osjećaja, raspoloženja, anksioznosti, libida i mnogih drugih (55). S obzirom da su serotoninski neuroni važni za postavljanje „granice“ (19) koju je potrebno prijeći da bi osoba reagirala agresivno, razvila se takozvana hipoteza „manjka serotonina“, odnosno teorija da se niže razine metabolita serotonina u cerebrospinalnom likvoru mogu povezati s povišenim rizikom od agresivnog ponašanja. Jedno od prvih istraživanja koje se

bavilo ovom hipotezom bilo je ono Linnoile i suradnika koji su proučavali razine 5-hidroksiindolactene kiseline (5-HIAA), inače metabolita serotonina, u likvorima 36 osuđenih nasilnika. Zaključili su da su razine 5-HIAA relativno niže u likvorima impulzivnih (reaktivnih) agresivaca, dok kod proaktivnih osuđenika, odnosno onih koji su unaprijed planirali svoja nedjela, nisu pronašli slične rezultate. Unatoč njihovim rezultatima, daljnja istraživanja pokazala su varijabilne, čak i suprotne rezultate, a jedna meta-analiza došla je do zaključka da razina 5-HIAA u likvoru ima minimalan, jedva značajan utjecaj na predviđanje agresivnosti (56-57). Ipak, više istraživanja pokazalo je da se snižena aktivnost serotonergičnog sustava može povezati s impulzivnom agresivnošću (58-59). Ključni kotačić u sveukupnom djelovanju serotonina je 5-HT transporter (5-HTT): protein membrana presinaptičkih neurona koji preuzima serotonin iz sinaptičke pukotine, omogućava njegovo recikliranje i modulira trajanje njegovog djelovanja na postsinaptičke neurone (19). Ovaj mehanizam eksprimira se u brojnim moždanim regijama, a osobito je prisutan u limbičkom sustavu, ACC-u, inzularnom i temporalnom korteksu što je važno u kontekstu povezanosti serotonergičnog sustava s agresijom i hipotezom da 5-HTT ima ulogu u razvoju poremećaja raspoloženja i psihijatrijskih bolesti (60). Jedna studija je, koristeći pozitronsku emisijsku tomografiju (PET), pokazala da je količina 5-HTT značajno smanjena u pojedincu koji su impulzivno agresivni u usporedbi sa zdravim kontrolama (61). Nadalje, transkripciju 5-HTT gena kontroliraju polimorfizmi u uzvodnoj promotorskoj regiji koja se skraćeno naziva 5-HTTLPR (*5-HTT gene-linked polymorphic region*). Posebno je zanimljiva takozvana varijanta kratkog alela (5-HTTLPR-S), jer se ovaj polimorfizam povezao s raznim negativnim osobinama kod zdravih ispitanika, uključujući beznađe, neprijateljstvo, agresivnost i emocionalnu nestabilnost (62). Ovaj polimorfizam korelira i s povećanom aktivnošću amigdale (63), što značajno utječe na njezin način procesuiranja emocionalnih podražaja, ali i sa smanjenim volumenom struktura limbičkog sustava te slabijom povezanošću amigdale i ACC-a (64).

Ostali „sudionici“ serotonergičnog sustava koji vjerojatno imaju određen utjecaj na agresivnost su enzim triptofan hidroksilaza (TPH) koji je ograničavajući faktor u sintezi serotonina, a osobito njegova TPH2 izoforma koja je prisutna u mozgu i serotoninski receptori – njih čak 7 obitelji podijeljenih u 14 podtipova. Dosadašnja istraživanja su pokazala oprečne rezultate i potrebno je još studija na većem broju ispitanika kako bi se ovaj kompleksni sustav i njegova uloga u kontroli ponašanja i emocija razjasnio (19).

## **DOPAMIN**

Uz bok serotonergičnom sustavu stoji dopaminergični sustav, a njegova uloga u podlozi agresivnosti najopsežnije je istražena u kontekstu već spomenutog COMT gena. Općenito, dopaminergični sustav sastoji se od četiri glavna puta: nigrostrijatalnog, tuberoinfundibularnog, mezolimbičkog i mezokortikalnog. Posljednja dva zajednički se nazivaju mezokortikolimbičkim

sustavom: ova neuralna mreža smatra se bitnim posrednikom između sustava koji su odgovorni za društveno ponašanje i sustava koji su odgovorni za ponašanje pod utjecajem psihoaktivnih supstanci. Dopaminergički neuroni koji se nalaze u ventralnoj tegmentalnoj arei (VTA) projiciraju se u brojne moždane regije, od kojih su za ovu temu najvažniji medijalni PFC, amigdala i *nucleus accumbens* (NAcc) (65). Njihova suradnja važna je za postupak davanja motivacijske vrijednosti nekom podražaju (66), što u konačnici dovodi do razvoja adaptivnog ponašanja, primjerice društvenih ponašanja specifičnih za vrstu (65). Korištenje psihoaktivnih supstanci uvelike modulira ovaj neuralni krug, a u konačnici ga može i potpuno izmijeniti, čime te supstance kontroliraju i potiču najčešće nepoželjno ponašanje. Ponajprije, abuzus droga i alkohola u čovjeka izaziva povećanje agresivnosti, pa se u krvi počinitelja nasilnih kaznenih djela, počevši od obiteljskih nasilnika pa do ubojica, nerijetko mogu pronaći značajne količine alkohola ili drugih nedozvoljenih supstanci (67-68). Rezultati istraživanja koja su pokazala da konzumiranje droga direktno ili indirektno povisuje razine dopamina u NAcc-u i općenito povisuje aktivnost mezokortikolimbickog sustava dokaz su koji ide u prilog teoriji da je upravo ovaj sustav u podlozi agresivnosti koja se javlja kao posljedica ovisnosti (65).

Ostale neurokemijske tvari za koje se pretpostavlja da sudjeluju u neuralnim krugovima odgovornim za agresivno ponašanje ili ga u interakciji s okolišnim čimbenicima promoviraju su glutamat, GABA, oreksin, oksitocin/vazopresin, ali i opioidni receptori (1).

## **1.2. Psihološki aspekti agresivnosti**

Ljudska i životinjska agresivnost u mnogočemu se baziraju na sličnim, ako ne i istim neuralnim procesima. Razlika je u tome što je, u čovjekovom slučaju, agresija izbrušena i uvjetovana kulturom, društvenim načelima, okolinom i socijalnim uvjetima pojedinca.

Slikoviti primjer utjecaja kulture na ljudsko ponašanje je pleme Chewong koje živi na malezijskom poluotoku. Pripadnici ovog malog plemena u svom vokabularu gotovo da nemaju riječi koje bi opisale nasilje, rat, agresivnost ili svađu, a kad naiđu na opasnost, jednostavno bježe (69). S druge strane, postoje plemena koja na bilo kakvu prijetnju i strance reagiraju nasiljem, kao što je to slučaj sa Setinelcima, čiji se otok popularno naziva „najopasnijim“ na svijetu. Indijska vlada s njima je pokušala uspostaviti kontakt nekoliko puta, a posebno je odjeknuo slučaj misionara Johna Allena Chaua koji ih je ilegalno posjetio pa zbog toga na sentinelskom otoku i smrtno stradao. Indijska vlada naposljetku je zabranila posjete ovom plemenu jer bi za njih kontakt s bolestima modernog društva, jer na njih nemaju imunitet, bio koban (70).

Tema agresivnosti vrlo je interesantna psiholozima i mnoge psihološke teorije pokušale su objasniti njen fenomen. Sigmund Freud je primjerice smatrao da su glavne pokretačke sile čovjeka libido (seksualnost) i nagon za životom, odnosno eros. Kasnije je zaključio da ako postoji sila koja čovjeka motivira da stvara život i živi, mora postojati i suprotni, smrtonosni poriv, koji se manifestira kao destrukcija prema sebi i drugima. Tvrdio je stoga da je agresija urođeni instinkt kojem se čovjek slabo i teško može oduprijeti; ona nije reakcija na vanjske stimulanse, nego impuls utkan u ljudski organizam. Ova teorija nije zaživjela među Freudovim kolegama; nije bila privlačna ni široj javnosti, a nije ni potkrijepljena empirijskim dokazima. S druge strane, njegov kolega-*instinkivist* Konrad Lorenz 1966. godine objavio je knjigu *O agresiji* koja je vrlo brzo postala bestseller u psihološkim krugovima. Lorenz je, isto kao i Freud, rekao da je agresivnost instinkt, ali je smatrao da se ta agresivnost hrani energijom koja se kontinuirano nakuplja u neuralnim centrima odgovornima za određeno ponašanje. Kad se akumulira previše energije, dolazi do eksplozije, odnosno agresivnog čina, čak i bez nekog vanjskog podražaja. Štoviše, čovjek može tražiti ili sam stvarati podražaje: primjerice, osnovat će političku stranku kako bi pronašao podražaj, na primjer sukob ili rat, koji bi oslobodio dio te energije. Agresivnost je dakle urođena unutarnja ekscitacija koja konstanto traži svoje otpuštanje i pronaći će način za to bez obzira na to postoji li podražaj.

Dijametralno suprotni od *instinktivista*, *environmentalisti* zagovaraju ideju da urođeni čimbenici nemaju ništa s ljudskim ponašanjem, već je ono u potpunosti oblikovano okolinom. Ova ideja nije nova: u doba prosvjetiteljstva, intelektualnog pokreta u 17. i 18. stoljeću, filozofi su smatrali da je čovjek rođen dobar i suvisao, a da su za bilo kakve devijacije odgovorne institucije, loše obrazovanje i neadekvatni primjeri. Dobro uređeno društvo stvaralo bi dobre ljude, odnosno urođena ljudska dobrotu mogla bi se neometano razvijati. *Biheviorizam* je pak u centar pozornosti stavio ljudsko ponašanje, a odbacio sve subjektivne koncepte koji se ne mogu direktno promatrati, kao što su to osjećaji, želje, razmišljanja i dr. Jedan od najpoznatijih *bihevioralista* je američki psiholog Burrhus F. Skinner koji je postavio teoriju da živa bića najbolje uče na temelju sustava nagrade i kazne: poželjno ponašanje se nagrađuje i jedinka će ga stoga htjeti ponoviti, a u konačnici će ga i naučiti, dok se nepoželjno ponašanje kažnjava i stvara neugodu, pa će se ubuduće izbjegavati. Većina istraživača koja se bavila agresivnošću, činila je to upravo s bihevioralističkog stajališta. Ako pojedinac koristi agresivni pristup i on mu se pokaže učinkovit, za njega ne dobije kaznu ili je kazna manja od njegove dobiti, on će nastaviti biti agresivan. Agresija je, prema tome, naučeno ponašanje.

Kad je riječ o tome koliko okolina i okolnosti mogu utjecati na ljudsko ponašanje, često se kao eklatantni primjer koristi takozvani *Stanford prison experiment*, odnosno pokus simulacije zatvora koji se 1971. proveo na Stanfordu pod palicom dr. Philipa Zimbarda. Putem novinskog oglasa za istraživanje su tražili muške studente-dobrovoljce koji su potom bili randomizirani u skupinu „zatvorenika“ ili „čuvara“. „Čuvari“ su dobili posebne uniforme kojima su se razlikovali od

„zatvorenika“ te su dobili upute da moraju paziti da „zatvorenici“ ne pobjegnu. Također, cijelo su vrijeme znali da ne čuvaju prave zatvorenike. Eksperiment je trebao trajati oko dva tjedna, ali je naprasno prekinut nakon samo šest dana zbog brutalnog, agresivnog, psihičkog i fizičkog zlostavljanja „čuvara“ nad „zatvorenicima“ zbog čega su ovi ispitanici jako patili (71).

## **2. Agresivnost u psihijatriji**

### **2.1. Epidemiologija**

Određene psihijatrijske poremećaje često prati agresivno ponašanje, ali nije u podlozi svakog agresivnog ponašanja ili nasilja nužno neki psihijatrijski poremećaj (72). Više istraživanja je pokazalo da su osobe s afektivnim i psihotičnim poremećajima češće uključene u nasilne i kriminalne radnje u odnosu na opću populaciju, ali je poveznica između agresivnosti i ozbiljnih mentalnih bolesti i dalje predmet medicinskih, pravnih i javnozdravstvenih rasprava. Bitno je u tom pogledu razlikovati psihotičnog i nepsihotičnog agresivnog pojedinca, jer vrlo često u nasilnom ponašanju psihijatrijskog bolesnika nema namjere za nanošenjem boli ili štete (72).

Relativni rizik da će psihijatrijski pacijent počiniti bilo kakvu vrstu nasilnog djela je dva do četiri puta veći nego za osobu bez psihijatrijske dijagnoze. Ako zanemarimo poremećaje ličnosti, ovisnosti i pacijente sa shizofrenijom, manje od 5 % osoba s mentalnom bolešću će u rasponu od 10 godina počiniti neki nasilni zločin. Ovaj rizik raste na 6 do 10 % kod osoba iz spektra shizofrenog poremećaja ili poremećaja ličnosti, a na više od 10 % kod ovisnika (5).

Općenito, istraživati povezanost psihijatrijskih poremećaja i nasilja zna biti nezahvalan zadatak jer su izvori podataka obično ili medicinska dokumentacija hospitaliziranih pacijenata, ili registri osuđenih kriminalaca, a velik broj psihijatrijskih pacijenata neće nužno biti hospitaliziran, kao što ni svaki nasilnik neće biti osuđen za počinjeno djelo. Stoga, istraživanja na populacijama hospitaliziranih pacijenata ili osuđenih kriminalaca mogu podcijeniti pravu stopu nasilja i mentalnih bolesti u općoj populaciji (73). Također, rijetki su oni koji uspiju prepoznati i pokazati da je psihički problem kod nekog pojedinca prethodio nasilnom činu (74). Problem koreliranja psihijatrijskih dijagnoza s nasiljem je i već spomenuta stigma javnosti koja se neminovno veže uz psihijatrijske pacijente, iako su za više od 95 % nasilnih incidenata u društvu odgovorne osobe koje nemaju ni psihozu niti s psihozom povezane poremećaje (75). U tom pogledu, bitno je jasno definirati i istražiti faktore koji utječu na povećanje agresivnosti kod psihijatrijskih pacijenata, educirati o njima medicinsko osoblje, suradnike, obitelj i širu javnost, kako bi se nasilje u ovoj populaciji moglo prevenirati i minimalizirati.

Istraživanja koja pokušavaju pronaći povezanost između psihijatrijskih dijagnoza i nasilja često se provode upravo u psihijatrijskim ustanovama, u kojima se prati ponašanje pacijenata, pojavnost agresivnih ispada i faktori koji povećavaju vjerojatnost da će do agresivnog ispada i doći.

## **FAKTORI RIZIKA**

Faktori koji su se pokazali relevantnima za proučavanje agresivnosti kod psihijatrijskih bolesnika su: faktori vezani uz samog pacijenta (npr. spol, dob, dijagnoza, težina psihopatologije, ovisnosti, povijest nasilnog ponašanja), faktori vezani uz psihijatrijsku ustanovu (npr. lokacija, atmosfera, prenapučenost, restrikcije) i faktori vezani uz osoblje (prosjeak godina i spol medicinskog osoblja, godine iskustva, kvaliteta interakcije s pacijentima). Više istraživanja i meta-analiza došlo je do sličnih zaključaka (76-77): rizik od agresivnosti veći je kod pacijenata mlađe životne dobi, muškog spola, nižeg stupnja obrazovanja, ovisnika (pogotovo ako konzumiraju više supstanci istovremeno) i onih prisilno zadržanih u ustanovi, kod pacijenata koji su prethodno više puta hospitalizirani, imaju povijest nasilnog ponašanja prema sebi ili drugima, i kod onih koji imaju dijagnozu iz spektra shizofrenije (osobito ako imaju psihotične simptome). Navedeni čimbenici vezani su uz samog pacijenta.

Premda je većina faktora vezanih uz psihijatrijsku ustanovu ili medicinsko osoblje još uvijek nerazjašnjena, dosadašnje analize pokazuju da i oni na neki način mogu stimulirati i provocirati nasilno ponašanje (76). Primjerice, čini se da se medicinski tehničari češće susreću s agresivnim ispadima od medicinskih sestara, a neka istraživanja sugeriraju da su napadi na muško osoblje češće fizički, dok su na žensko osoblje verbalni. Komunikacija osoblja i pacijenata važan je aspekt ovog problema. Nerazumijevanje, manjak empatije, izostanak zajedničkog donošenja odluka, način postavljanja granica, ali i komunikacija općenito doprinose razvoju agresivnih incidenata u čak 40 % slučajeva. Prenapučenost kreveta i ustanove mogli bi biti stimulativni za agresivno ponašanje, kao i higijena ustanove, kvaliteta hrane, manjak privatnosti, razina buke i osjećaj nesigurnosti. Najviše se agresivnih ispada događa na akutnim i hitnim prijemima (44 -62 %), nešto manje na bolničkim odjelima (30 %), a najmanje u kućnim posjetima (3 %) (76-77).

Zanimljiva je i studija provedena na Novom Zelandu, na ispitanicima iz Dunedin kohortne studije. Cilj je bio u kohorti utvrditi prevalenciju mentalnih poremećaja i nasilja u dobi od 21 godine života, bez obzira na to jesu li ikad imali doticaj sa zdravstvenim ili pravosudnim sustavom. Ovisnost o alkoholu i marihuani, kao i poremećaji iz spektra shizofrenije značajno su korelirali s nasiljem. Pojedinci ovisni o psihoaktivnim tvarima i oni s poremećajima iz spektra shizofrenije činili su 18.3 % uzorka, ali su isto tako činili 55,4 % svih nasilnika u uzorku. Osobe ovisne o alkoholu imale su 1,9 (95 % CI, 1,0-3,5) puta veću vjerojatnost od počinjenja nasilnog djela; kod osoba koje konzumiraju marihuanu ta je vjerojatnost veća 3,8 (95 % CI, 2,2-6,8) puta, a za osobe s poremećajem iz spektra shizofrenije 2,5 (95 % CI, 1,1-5,7) puta veća od vjerojatnosti koju ima zdrava osoba iz populacije. Kombinacija ovih ovisnosti ili ovisnosti i poremećaja iz spektra

shizofrenije više je nego dvostruko povećavala vjerojatnost od počinjenja kaznenog djela. Alkohol se prometnuo kao značajan faktor, odnosno alkoholizirano stanje je često prethodilo nasilju i kod onih ispitanika koji nisu imali psihijatrijske poremećaje (73).

## **2.2. Agresivnost prema skupinama poremećaja**

### **2.2.1. Shizofrenija, shizotipni i sumanutni poremećaji (F20-F29)**

Studije koje se provode u psihijatrijskim ustanovama vrlo su korisne jer pomažu rasvijetliti rizične faktore i okidače za agresivno ponašanje, ali ne govore puno o stvarnom riziku za agresivno ponašanje koji psihijatrijski bolesnici imaju u vanjskom svijetu (74). Najčešće se u tom smislu promatra shizofrenija, jer je otprije poznato da ova bolest povećava rizik za agresivno i nasilno ponašanje, prema nekima i do 7 puta u odnosu na opću populaciju (78).

U skupini F20-F29 se uz shizofreniju nalaze još i shizotipni poremećaj, perzistirajući sumanutni poremećaj, akutni i prolazni psihotični poremećaj, inducirana sumanutost, shizoafektivni poremećaj te ostali neorganski psihotični poremećaji i nespecifične neorganske psihoze.

Shizofrenija je doživotna psihijatrijska bolest od koje boluje oko 1 % svjetske populacije, a simptomi među ostalim mogu biti sumanutosti (paranoidne, grandiozne, ideje odnosa itd.), obmane osjetila (vidne, slušne, taktilne i druge halucinacije), afektivne promjene, poremećaj voljnih funkcija i promijenjen odnos prema vanjskom svijetu (79). Zbog same prirode svoje bolesti, ako im to nalaže njihova psihopatologija (slušaju „glasove“, bježe od nekoga tko ih „progoni“) pacijenti mogu postati agresivni i nasilni. Ovakvo nepoželjno i opasno ponašanje može se, uz suradljivost pacijenta, u većine držati pod kontrolom ili u potpunosti spriječiti adekvatnim i ustrajnim liječenjem. (72).

Neuroslikovne pretrage dale su uvid u neurobiološku podlogu agresije u shizofreniji. Primjerice, nasilni i agresivni pacijenti sa shizofrenijom u odnosu na nenasilne shizofrene bolesnike imaju povećan volumen amigdale, hiperaktivan ACC, a kod muškaraca je pronađen i smanjen volumen ACC-a. Dok MRI mozga ubojica bez shizofrenije pokazuje redukciju sive tvari u parahipokampalnom gyrusu, kod ubojica sa shizofrenijom može se naći redukcija volumena i u parahipokampalnom gyrusu, i u hipokampusu u odnosu na zdravu populaciju (33,34,80).

Sustavni pregled literature, koji su proveli Fazel i suradnici (78), obuhvatio je istraživanja objavljena od 1970. do veljače 2009. godine na temu rizika od interpersonalnog nasilja i(li) kaznenih djela kod osoba sa shizofrenijom u odnosu na opću populaciju. Izdvojili su 20 studija



koje su istraživale ukupno 18.423 pojedinaca oboljelih od shizofrenije ili drugih psihoza. Omjer rizik za počinjenje nasilnog djela bio je od 1 do 7 puta veći za muškarce, a od 4 do 29 puta veći za žene sa shizofrenijom u odnosu na zdrave muškarce i žene.

Također, procjene rizika za nasilje kod osoba koje nisu psihotične, ali konzumiraju psihoaktivne tvari vrlo su slične onima kod psihotičnih ljudi koji konzumiraju psihoaktivne tvari, ali i veće nego kod ljudi koji su samo psihotični, a ne konzumiraju psihoaktivne tvari. Iz toga proizlazi da su ovisnosti, odnosno zloupotreba psihoaktivnih supstanci komorbiditet koji značajno povećava rizik od nasilja i u zdravom i u psihijatrijski oboljelom stanovništvu. Konačno, ova analiza pokazala je da je za psihotičnu osobu sa shizofrenijom veća vjerojatnost da će počiniti ubojstvo nego neka druga nasilna djela (omjer rizika shizofrenije i opće populacije OR 19,5; 95 % CI 14,7-25,8), ali uz napomenu da je apsolutni rizik za počinjenje ovakvog djela tijekom života jako nizak. Odnosno, iako je 20 puta vjerojatnije da će osoba sa shizofrenijom počiniti ubojstvo, tek je jedna na 300 osoba sa shizofrenijom nekog i ubila. Sličan rizik za počinjenje ubojstva pronađen je kod ljudi koji konzumiraju psihoaktivne supstance (78, 81).

Kasnija, kohortna studija Fazel i suradnika (81), na švedskoj populaciji proučavala je kriminalne radnje, samoubojstva i preuranjeni mortalitet kod pacijenata sa shizofrenijom. Ona je posebno zanimljiva jer uspoređivala pacijente s njihovim zdravim braćama i sestrama, zbog čega je dala uvid u moguće obiteljske i okolišne čimbenike koji mogu utjecati na pravu prirodu povezanosti nasilja i psihijatrijskih poremećaja. Za istraživanje su korištene međusobno povezani nacionalni švedski registri koji sadržavaju sve podatke o zdravstvenom kartonu, kaznenim djelima i uzroku smrti svih švedskih državljana. U Nacionalnom registru pacijenata identificirali su 24.297 pacijenata koji su od siječnja 1972. do prosinca 2009. godine bili liječeni ili hospitalizirani zbog shizofrenije. Pacijenti su upareni sa zdravim braćama ili sestrama, kao i s pojedincima iz opće populacije po dobi i spolu koji nisu imali shizofreniju, ali su mogli imati druge psihijatrijske probleme. Iz Nacionalnog kriminalnog registra izvukla su se sva kriminalna djela koja su počinili sudionici istraživanja, uključujući ubojstvo ili pokušaj ubojstva, teški napad, obični napad, pljačka, palež, seksualni prekršaj (silovanje, zlostavljanje djece, seksualna prisila i seksualno uznemiravanje), prijetnje i zastrašivanje. Rezultati su pokazali da je unutar pet godina od prvog postavljanja dijagnoze 13,9 % muškaraca i 4,7 % žena imalo barem jedan od velikih promatranih ishoda (samoubojstvo, preuranjena smrt ili počinjenje kaznenog djela), a 10,7 % muškaraca i 2,7 % žena je osuđeno zbog nekog nasilnog kaznenog djela. Rezultati su također pokazali da je, u odnosu na opću populaciju, 7 puta vjerojatnije da je neko nasilno kazneno djelo počinio pacijent sa shizofrenijom. Uz to, braće i sestre pacijenata sa shizofrenijom pokazale su 1,8 puta veći rizik od počinjenja kaznenog djela u odnosu na kontrole iz opće populacije (OR 1,8; 95 % CI 1,7-1,9).

Niži socioekonomski status, rođenje u inozemstvu, prethodno počinjenje kaznenog djela, ovisnost o drogi ili alkoholu te samoozljeđivanje pokazali su se kao rizik za nasilno ponašanje i kod

pacijenata i kod zdrave braće/sestara, dok se niski kvocijent inteligencije (IQ) pokazao rizičnim za muškarce (78).

### **2.2.2. Bipolarni afektivni poremećaj (F31)**

Dijagnoza bipolarnog afektivnog poremećaja (BAP) postavlja se kad je osoba imala barem dvije epizode poremećaja raspoloženja (dvije manije ili hipomanije, hipomaniju i depresiju, maniju i depresiju) između kojih je postojalo stanje potpune remisije. I manične i depresivne epizode mogu biti popraćene psihotičnim simptomima, a upravo su takva stanja rizična za počinjenje nasilnih ili kaznenih djela. (82, 83).

Poznato je da pacijenti s BAP-om u većem postotku pokušavaju, ali i počine samoubojstva, čak i u odnosu na druge psihijatrijske pacijente, tako da prema nekim procjenama čak 10 do 15 % njih umire upravo od vlastite ruke (84). Povišene razine agresije i česta umiješanost u nasilne incidente također su karakteristika BAP-a, a katalizator ovakvog ponašanja često je alkohol. Veliko istraživanje Elboga i suradnika pokazalo je da je od 458 osoba koji boluju samo od BAP-a 4 % bilo uključeno u neki nasilni čin. Nasuprot tome, u skupini od 692 osobe koje uz BAP konzumiraju ili su ovisni o alkoholu ili psihoaktivnim supstancama čak 12 % je bilo nasilno (74). Kohortna studija koja je koristila podatke iz povezanih švedskih nacionalnih registara proučavala je koliki je rizik da osoba s BAP-om počini samoubojstvo ili neko nasilno kazneno djelo (84). Više od petine kohorte bilo je umiješano u neko kriminalno djelo ili su počinili samoubojstvo, što je značajno više od rizika u općoj populaciji. Pokazalo se da osoba s BAP-om ima pet puta veći rizik od počinjenja kaznenog djela od zdrave osobe iz opće populacije (RR 5,0; 95 % CI, 4,6–5,4). Također, njihovi zdravi braća i sestre imaju viši rizik od počinjenja kaznenog djela, ali je taj rizik barem tri puta manji od onog kojeg imaju sami pacijenti (84).

Faktori koji su prepoznati kao mogući prediktori počinjenja kaznenih djela kod pacijenata s bipolarnim poremećajem su: muški spol, niži socioekonomski status, ovisnost o alkoholu i(li) drogi, prethodno počinjenje nasilnog ili nenasilnog kaznenog djela; u anamnezi pokušaj samoubojstva, ali i samoubojstvo, ovisnost ili kriminalna povijest roditelja (74, 84). Agresivnost se kod ovih pacijenata može vezati i uz obiteljsko nasilje ili zanemarivanje koje su doživjeli u djetinjstvu, a češće je i kod onih koji imaju popratnu dijagnozu PTSP-a ili poremećaja ličnosti (83). Ipak, osobe s bipolarnim poremećajem su manje rizične za počinjenje kaznenog djela od osoba sa shizofrenijom, a razlog je dobna i spolna distribucija ove bolesti u populaciji. Naime, više mladih muškaraca boluje od shizofrenije nego od bipolarnog poremećaja, a kako se nasilje u obje bolesti češće veže uz muški spol, više je i počinitelja kaznenih djela među shizofrenima (5). Ipak, neke studije su pokazale da je zlouporaba alkohola i(li) droga za osobe s BAP-om rizičnija nego za osobe

sa shizofrenijom, odnosno da komorbiditet ovisnosti i BAP-a predstavlja značajniji prediktor za počinjenje kaznenog djela (OR 6,4; 95 % CI, 5,1-8,1) nego za pacijenta sa shizofrenijom (OR 4,2 95 % CI, 3,9-5,0) (85).

### **2.2.3. Posttraumatski stresni poremećaj (F43.1)**

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) je psihički poremećaj koji se razvija kao odgovor na izloženost stvarnoj ili prijetućoj smrti, ozbiljnom ozljeđivanju ili seksualnom nasilju. Osoba takav stresni događaj može doživjeti direktno, kao žrtva, ili mu može samo svjedočiti. Kao posljedica traume javljaju se takozvani simptomi nametanja: osoba ima ponavljajuća nametljiva i uznemiravajuća sjećanja, snove i disocijativne reakcije (npr. *flashback*) koji su povezani s traumatskim događajem; nadalje, izbjegava podražaje koji je podsjećaju na traumu, a postoji i zamjetna promjena u pobuđenosti i reaktivnosti koja se javlja ili pogoršava nakon proživljene traume. Posljednja stavka očituje se u razdražljivom ponašanju i ispadima bijesa koji su u nesrazmjeru s provokacijom, a nerijetko su izraženi verbalnom ili fizičkom agresijom. Pojava PTSP-a prvo je zamijećena kod vojnika, a nedugo zatim i kod bivših zatočenika koncentracijskih logora, žrtava seksualnog nasilja ili prirodnih i ratnih katastrofa (86). PTSP u kontekstu agresivnosti najčešće se ispituje na ratnim veteranima i vojnicima. Istraživanja na ovim populacijama, primarno na vojnicima američkih i britanskih oružanih snaga koji su se borili u Iraku i Afganistanu, pokazala su da je agresivnost i nasilje češće karakteristika onih vojnika koji su morali sudjelovati u borbi, nego onih koji su samo sudjelovali u misijama bez borbenih uloga. Istraživanje provedeno među vojnicima Oružanih snaga Ujedinjenog Kraljevstva pokazalo je da je rizik za nasilno ponašanje tim veći što je vojnik doživio više traumatskih događaja tijekom službe, a i mlađa dob (ispod 30 godina) se prometnula kao rizični faktor. Ukupno, 17 % muškaraca koji su bili dio proučavanog vojnog osoblja Oružanih snaga Ujedinjenog Kraljevstva počinilo je barem jedno kazneno djelo tijekom svog života. Također, zloupotreba alkohola poznati je komorbiditet u ovoj skupini, osobito nakon što se vojnici umirove (nasilno ponašanje zabilježeno kod 9 % muškaraca u skupini onih koji konzumiraju alkohol u usporedbi s 2 % nasilnika zabilježenih u skupini onih koji ne konzumiraju alkohol). U skupini od 344 vojnika s PTSP-om, čak 8,6 % njih pokazalo je nasilno ponašanje. Sustavni pregled literature koji se bavio pojavnošću interpersonalnog nasilja kod vojnika s PTSP-om, osobito nasilja u romantičnim vezama, došao je do zaključka da su pojedinci koji su doživjeli traumu ili imaju PTSP češće involvirani i u ovakav oblik nasilja (87). Prepoznavanje i liječenje rizičnih osoba od PTSP-a, kao i od alkoholizma predstavlja važne intervencijske točke u suzbijanju agresivnosti i nasilnih postupaka (88).

#### **2.2.4. Poremećaji ličnosti (F60-F69)**

Poremećaji ličnosti definiraju se kao model unutrašnjeg ponašanja i doživljavanja koji odstupa od očekivanog, trajan je i nefleksibilan, ima početak u adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi, perzistira tijekom vremena i dovodi do poremećaja ili oštećenja. Općenito, poremećaji ličnosti mogu se podijeliti u tri skupine: paranoidni, shizoidni i shizotipni poremećaj ličnosti pripadaju skupini A; antisocijalni, histrionski, narcistični i granični poremećaj ličnosti pripadaju skupini B, a u skupinu C svrstavaju se anksiozni, opsesivno-kompulzivni i ovisni poremećaj ličnosti. Za raspravu o agresivnosti najzanimljiviji je antisocijalni poremećaj ličnosti (F60.2), s obzirom da su osobe s ovim poremećajem impulzivne, eksplozivne i sklone agresivnom sukobljavanju s društvom i neistomišljenicima. Često su uključeni u kriminalne radnje, a za druge rijetko pokazuju empatiju i razumijevanje (89). Sudeći prema neuroslikovnim pretragama pacijenata s ovim poremećajem, neurobiološka podloga ovakvog ponašanja potencijalno leži u hiperaktivnom i volumno reduciranom ACC-u, kao i u volumno reduciranom dorzolateralnom i ventromedijalnom PFC-u. Genetički faktori također bi mogli biti odgovorni, a hipermetilacija promotora MAOA gena samo je jedna od promatranih mogućnosti etiologije i patofiziologije ovog poremećaja (90).

U samoj definiciji antisocijalnog poremećaja ličnosti je početak neadekvatnog ponašanja od djetinjstva ili adolescentne dobi. Longitudinalno istraživanje provedeno na muškim adolescentima šesnaestogodišnjacima pokazalo je da su dječaci koji su sa 16 godina bili proaktivno agresivni, 10 godina kasnije imali znakove psihopatije i antisocijalnog ponašanja, dok su reaktivno agresivni dječaci uglavnom razvili anksiozne poremećaje i poremećaje raspoloženja (91). Zaključak meta-analize, koja je obuhvatila podatke o 9.578 osoba s poremećajem ličnosti i usporedila ih s 327.293 osobe iz opće populacije, jest da osobe s poremećajem ličnosti imaju tri puta veći rizik od nasilnog ponašanja (OR=3; 95 % CI 2,6-3,5), a ako se gledaju samo osobe s antisocijalnim poremećajem ličnosti, taj je rizik i do 10 puta veći (OR=10,4; 95 % CI 7,3-14,0) (92).

Osim antisocijalnog, u ovom kontekstu je zanimljiv i granični poremećaj ličnosti (F60.3), ponajprije zbog brzih promjena raspoloženja i poremećenih interpersonalnih odnosa koji ga karakteriziraju. Na testovima prepoznavanja emocija, ovi pacijenti često imaju problem kod evaluacije neutralnih lica, a nerijetko ih shvaćaju kao prijeteće (93). Uz to, na fMRI snimkama se kod njih pronalazi povećana aktivnost amigdale za vrijeme rješavanja testa (93,94).

#### **2.2.5. Ovisnost o alkoholu (F10.0-F10.9)**

Alkohol je vrlo često „gorivo“ za nasilje. Brojni epidemiološki podaci i sustavni pregledi literature ukazuju na to da je, u vrijeme počinjenja kaznenog djela (ubojstva) više od polovice počinitelja pod utjecajem psihoaktivnih supstanci i/li alkohola. Primjerice, postotak počinitelja teških zločina,

ponajprije ubojstva, koji su u vrijeme počinjena djela bili intoksicirani u Finskoj iznosi 82 % (95), u Rusiji 73 %, a u SAD-u 57 % (96). Štoviše, ni žrtve ne kaskaju značajno za onima koji su im presudili pa su i oni u visokom postotku u vrijeme smrti bili intoksicirani (97).

Konзумacija alkohola, pogotovo ako je kronična, značajno utječe na neuralne mreže odgovorne za donošenje odluka, samokontrolu, racionalno razmišljanje i procesuiranje emocija, a sve te promjene povećavaju vjerojatnost da će se osoba ponašati nepredvidivo i potencijalno opasno. Alkohol djeluje dezinhbirajuće i anksiolitično pa se osoba pod utjecajem osjeća hrabrije i odvažnije, a ponašanje je iracionalno. Kad se tome pridoda činjenica da alkoholizirana osoba ima smanjenu sposobnost pravilnog tumačenja emocionalnih i društvenih znakova, jasno je da će često netočno protumačiti određene znakove kao opasne, prijeteće ili provokativne, a s novonastalom hrabrošću i manjkom samokontrole, na njih će reagirati impulzivno, tj. agresivno (98).

Neurobiološki, postoje brojni, ali još uvijek nerazjašnjeni dokazi prema kojima alkohol remeti signaliziranje neurotransmitora, primarno djelujući na GABA i serotoninске receptore. Kronična konzumacija alkohola izaziva bihevioralnu senzitivaciju (99), najvjerojatnije djelujući na mezolimbčki dopaminergični put koji je involviran i u senzitivaciju na druge supstance ovisnosti. Uz to, konzumacija alkohola povećava aktivnost u dopaminergičnim krugovima NAcc-a i amigdale. (1)

Istraživanje Newmana i suradnika na miševima pokazalo je da signaliziranje putem glutamatnih N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora u medijalnom PFC također ima ulogu u alkoholom induciranoj agresiji. U ovom istraživanju, miševi (muškog spola) su samostalno konzumirali 1,0g/kg alkohola, a zatim su ih istraživači suočili s „uljezom“, odnosno nepoznatim mišem. Miševi koju su na uljeza reagirali agresivno i pritom ga grizli na ranjiva mjesta, prozvani su AHA (*alcohol-heightened aggressor*) miševima, dok su oni koji nisu imali takvu reakciju nazvani ANA (*alcohol-non heightened aggressor*) miševima. Metodom imunoblottinga nađeno je da AHA miševi, u odnosu na ANA-e, u PFC-u imaju povećanu ekspresiju GluN2D podjedinice NMDA receptora, dok su ostale podjedinice eksprimirane podjednako. Daljnji tijek istraživanja usmjerio se prema ovoj podjedinici, konkretno njenom antagoniziranju pomoću intraperitonealnih (i.p.) doza ketamina ili memantina, ili infuzijama memantina izravno u medijalni PFC. Administracija umjerenih doza ovih NMDA antagonista dovela je do povećanja agresivnosti u AHA miševa, ali je taj efekt izostao ako su miševi prethodno konzumirali alkohol. Iznimno, memantin u kombinaciji s prethodnim konzumiranjem alkohola je u ANA miševa doveo do agresivnog ponašanja (100). Utjecaj koji će alkohol imati na pojedinca ovisi i o genetičkim faktorima te o njihovoj interakciji s okolinom, poglavito s doživljajima u djetinjstvu (1).

Većina osoba koja pati od psihijatrijskih bolesti ili poremećaja ličnosti u kombinaciji s alkoholom ima nekoliko puta veći rizik od počinjenja nasilnih kaznenih djela u usporedbi s psihijatrijskim bolesnicima koji ne konzumiraju alkohol. Posebno se tu ističu osobe s antisocijalnim poremećajem ličnosti za koje je karakterističan abuzus alkohola još od adolescencije, a on se pokazao i kao prediktivni faktor za kriminalne radnje i nasilje u odrasloj dobi (98).

### **2.2.6. Demencije (F00-F03)**

Iako je pad kognitivnih sposobnosti vodeća karakteristika svake progresivne neurodegenerativne bolesti, bihevioralne anomalije i psihološke promjene česti su simptomi demencije te predstavljaju dodatan izazov u liječenju. Promjena ličnosti, agresivnost, agitacija i ostale promjene u ponašanju prema nekim procjenama pogađaju 30-90 % pacijenata s demencijom (101). Alzheimerova bolest (*Alzheimer's Disease, AD*) najčešći je uzrok demencije u svijetu pa se većina istraživanja i terapijskih smjernica odnosi upravo na ovu vrstu demencije. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se razjasnio odgovor na pitanje kako različite vrste demencija utječu na ličnost i ponašanje pacijenata. Primjerice, depresija je češća pojava u vaskularnoj demenciji (VD) nego u Alzheimerovoj bolesti (102).

S obzirom na važnost frontalnog režnja, ponajprije vmPFC-a i dlPFC-a, za normalno socijalno ponašanje i donošenje moralnih odluka, nije neobično saznanje da neurodegenerativne bolesti i demencije koje narušavaju ove moždane regije uzrokuju antisocijalno i agresivno ponašanje u prethodno neproblematičnih pojedinaca (103). Poseban interes u tom kontekstu izaziva frontotemporalna demencija, termin pod kojim se podrazumijevaju sve neurodegenerativne bolesti frontalnog i(li) temporalnog režnja koje karakterizira progresivno propadanje u ponašanju, izvršnim funkcijama ili jeziku (6). Frontotemporalna demencija može se manifestirati kao tri kliničke varijante: bihevioralna varijanta (bvFTD), primarna progresivna afazija (PPA) i semantička demencija (SD). BvFTD izaziva dramatične promjene u ponašanju pa već u ranim fazama bolesti pacijenti krše društvene norme, ponašaju se antisocijalno, gube empatiju i uvid u svoje ponašanje te ne brinu za posljedice istog (104). Strukturalne i funkcionalne neuroslikovne pretrage ovih pacijenata pokazale su promjene ponajprije u ACC-u, orbitofrontalnom i frontoinzularnom korteksu, ali i u dlPFC-u, što objašnjava apatiju i generalnu kliničku sliku (105). Ova bolest, s obzirom na efekt koji ima na ponašanje pojedinca, povećava rizik od počinjenja kriminalnih i nasilnih djela (103, 106). Kod preostale dvije varijante frontotemporalne demencije, PPA i SD, promjene u ponašanju nisu vodeći simptomi. U slučaju PPA pacijenti teško pronalaze riječi te zaboravljaju njihovo značenje, dok je za SD karakteristična asocijativna agnozija, odnosno nemogućnost pravilnog imenovanja predmeta. U kasnijim stadijima SD-a javljaju se bihevioralne

promjene poput iritabilnosti, nesanicice i emocionalnog povlačenja (6). Istraživanje koje je uspoređivalo stope kriminala kod pacijenata s bvFTD-om, SD-om i AD-om pronašlo je da je više od 50 % pacijenata s bvFTD-om i SD-om počinilo neko kriminalno djelo (krađa, namjerno nanošenje štete imovini, provale, napad ili neprimjereno seksualno ponašanje), dok je u skupini bolesnika s AD-om taj postotak bio 12 % (103). Fizički napad na blisku osobu ili stranca počinilo je 8 % pacijenata s bvFTD-om, 11 % sa SD-om i 6 % s AD-om. Važno je napomenuti da nitko od ovih pacijenata nije počinio nijedno kazneno djelo prije dijagnoze. Druga, retrospektivna studija koja je analizirala ukupno 2.397 pacijenata s bvFTD-om, SD-om, AD-om i Huntingtonovom bolesti (*Huntington's disease*, HD), pokazala je da je neko kazneno djelo počinilo 37,4 % pacijenata s bvFTD-om, 27 % sa SD-om, 7,7 % s AD-om i 20 % s HD-om. Kaznena djela koja su počinili pacijenti s bvFTD-om uključivala su krađu, prometne prekršaje, seksualne prekršaje, upad na tuđi posjed i javno uriniranje, dok se kod osoba s AD-om uglavnom radilo o prometnim prekršajima koji se mogu pripisati kognitivnom oštećenju zbog same bolesti (106).

Alzheimerova demencija je spora progresivna neurodegenerativna bolest i najčešći uzrok demencije u svijetu (107). Uzrokovana je nakupljanjem amiloidnih plakova i neurofibrilarnih čvorova u zahvaćenim dijelovima moždanog tkiva. Dovodi do pada kognitivnih sposobnosti osobe i gubitka pamćenja, a nerijetko uzrokuje i bihevioralne promjene, ponekad i u vidu novonastalog agresivnog ponašanja (108). Procjenjuje se da čak 80-90 % pacijenata s AD-om doživi bihevioralne promjene u sklopu svoje bolesti (101). Ako pacijent s AD-om postane agresivan njegovo se liječenje značajno komplicira, jer rastu troškovi njege, broj hospitalizacija i rizik za preuranjenu institucionalizaciju, ali dolazi i do dodatnog opterećenja skrbnika (109). Meta-analiza koja je obuhvatila 17 studija zaključila je da pacijenti s AD-om imaju pet puta veći rizik od agresivnog ponašanja u usporedbi sa zdravim kontrolama (OR 4,9; 95 % CI 1,8–13,2) (109). Iako ovi pacijenti mogu biti agresivni, njihova agresija je uglavnom manje izražena nego što je to slučaj u bvFTD (19).

### **3. Procjena rizika**

S obzirom da kod osoba s određenim psihijatrijskim poremećajima postoji realan rizik od nasilnog ponašanja, jasno je da je, zbog sigurnosti ljudi u njihovom okruženju, a ponajprije medicinskog osoblja i drugih pacijenata, ključno adekvatno procijeniti rizik od agresivnog ispada. Neprimjereno i nasilno ponašanje, pogotovo ako se dogodi unutar psihijatrijske ustanove, može ozbiljno narušiti terapijski proces, uznemiriti ostale pacijente i povrijediti odnos osoblja i pacijenta (110). Vjerojatnost agresivnog ponašanja važan je element i u planiranju liječenja.

Kako bi se detektirali pojedinci koji imaju povećan rizik od nasilja, koriste se različite metode i proučavaju različiti faktori rizika. Statičke (nepromjenjive) faktore rizika uglavnom proučavaju aktuari instrumenti, dok se instrumenti za strukturiranu profesionalnu prosudbu baziraju na dinamičkim (promjenjivim) instrumentima (111). Aktuarni instrumenti, među kojima je i popularni BVC (*Brøset Violence Checklist*), svakom faktoru rizika koji se empirijski pokazao kao prediktor za nasilno ponašanje daju određenu numeričku vrijednost. Konačni zbroj svih prisutnih faktora označava veću ili manju vjerojatnost agresivnog ispada. Ovaj pristup počiva na pravilima i formulama i kao takav se smatra više pouzdanim od alternativnih instrumenata za strukturiranu profesionalnu prosudbu. Problem s aktuarnim instrumentima je što im nedostaje fleksibilnosti, odnosno prilagodbe pojedinom pacijentu i njegovoj situaciji. Instrumenti za strukturiranu profesionalnu prosudbu pak vode samog kliničara u procesu procjene rizika: daju mu smjernice s obzirom na relevantnu literaturu, pomažu mu da pravilno i obzirno zabilježi sve faktore rizika te da u konačnici razvije plan za budućnost i pravilno ga iskomunicira. Ideja ovih instrumenata je da samo iskusni kliničar i procjenjivač, uz vodstvo smjernica temeljenih na dokazima, može adekvatno procijeniti vrlo kompleksan problem rizika od nasilja. Instrumenti za strukturiranu procjenu daju svakoj procjeni strukturu i vodstvo, ali isto tako ostavljaju prostor za prilagodbu individualnom slučaju (112).

Među najčešće korištenim instrumentima su, od aktuarnih (113): VRAG (*Violence Risk Appraisal Guide*), DASA (*Dynamic Appraisal of Situational Aggression*), BVC (*Brøset Violence Checklist*), COVR (*Classification of Violence Risk*) i VRS (*Violence Risk Scale*), a od instrumenata za strukturiranu profesionalnu prosudbu: HCR-20 (*Historical, Clinical, and Risk Management-20*), START (*Short-Term Assessment of Risk and Treatability*) i V-RISK-10 (*Violence Risk Screening-10*).

Promatrani elementi u ovim instrumentima mogu se svesti u četiri kategorije (111):

- 1.** Povijest kriminalnih radnji (težina prekršaja, broj prekršaja, itd.) kako bi se utvrdile dosadašnje antisocijalne tendencije.
- 2.** Sociodemografski čimbenici koji procjenjuju društvenu angažiranost, učestalost i kvalitetu društvenih veza, životne okolnosti (zaposlenje) i epidemiološke karakteristike poput dobi, spola i etničke pripadnosti.
- 3.** Kliničke karakteristike, u prvom redu ovisnost o alkoholu ili drogama, uvid u vlastitu bolest, prisutnost psihotičnih simptoma, i mnoge druge.
- 4.** Neurobiološki čimbenici, primjerice ukoliko je pacijent pretrpio ozljedu mozga.



Kad je riječ o demencijama, postoji nekoliko skala koje se koriste za procjenu biheviornalnih i psiholoških simptoma demencije (BPSD), a njihov je cilj pratiti učinkovitost terapije na ponašanje pacijenta. Najčešće korištene skale su: BFHAVE-AD (*Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*), CMAI (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*), NPI (*Neuropsychiatry Inventory*) i BRSD (*Behavioral Rating Scale for Dementia*) (101).

#### **4. Terapijski pristup i liječenje nasilnog ponašanja u psihijatriji**

Kod psihijatrijskih pacijenata koji pokazuju povišeni rizik za agresivno ponašanje ili se ponašaju nasilno poželjno je primijeniti kombinirani terapijski pristup. Medikamentozno liječenje, u prvom redu atipičnim antipsihoticima, popraćeno nefarmakološkim oblicima liječenja u pravilu daje najbolje rezultate (114).

Cijeli niz meta-analiza i sistemskih pregleda literature za farmakološku terapiju daje prednost klopazinu (115). Postotak oboljelih od shizofrenije kojima se kliničko stanje ne popravlja ni nakon dva različita antipsihotika, odnosno postotak osoba rezistentnih na terapiju, kreće se i do 30 % (116). Klopazin se prometnuo kao lijek koji, između ostalog, smanjuje neprijateljsku nastrojenost, impulzivnost i agresivnost kod psihotičnih pacijenata, ali i kod pacijenata rezistentnih na neuroleptike te druge oblike terapije (117). Nadalje, istraživanje na miševima pokazalo je da klopazin ne smanjuje agresivnost samo zato što djeluje sedativno, već sudjeluje i u alternativnim neuralnim krugovima, najvjerojatnije putem serotoninskih 5-HT receptora. Naime, miševi su otporni na sedativno djelovanje klopazina, ali on u njih ipak smanjuje agresivnost (118). Zanimljivo je napomenuti da postoje i naznake da klopazin, antagonizirajući dopaminergične D2 i noradrenergične  $\alpha$ -2 receptore, smanjuje ovisnost kod osoba sa shizofrenijom (116). S obzirom da konzumiranje psihoaktivnih supstanci značajno povećava rizik od nasilnog ponašanja kod psihijatrijskih pacijenata, dokaz ovakvog djelovanja klopazina mogao bi imati veliki društveni i terapijski značaj.

Klopazin, ali i ostali atipični antipsihotici poput risperidona, olanzapina i kvetiapina su se pokazali učinkovitijima u suzbijanju agresivnosti od tipičnih antipsihotika, u prvom redu haloperidola (115, 119). Studija koja je uspoređivala efektivnost klopazina, olanzapina i haloperidola u reduciranju agresivnosti pacijenata sa shizofrenijom došla je do zaključka da je klopazin superioran u odnosu na preostala dva lijeka, dok je olanzapin efektivniji od haloperidola, premda su sva tri lijeka pokazala sličan učinak na psihotične simptome (120). Taj nalaz je u skladu s već spomenutom pretpostavkom da atipični antipsihotici svoje antiagresivno djelovanje provode na drugačiji način od svoj antipsihotičnog djelovanja. Sudeći prema velikoj meta-analizi baziranoj na 402 studije,

kvetiapin i risperidon smanjuju nasilnost u usporedbi s placebom, a risperidon i olanzapin sa značajno boljim učinkom smanjuju pozitivne simptome kod pacijenata sa shizofrenijom (121). Olanzapin i kvetiapin također djeluju pozitivno na društveno funkcioniranje ovih pacijenata (121).

CATIE studija koja je uspoređivala djelovanje perfenazina, predstavnika starije generacije antipsihotika, s atipičnim antipsihoticima olanzapinom, kvetiapinom, risperidonom i ziprasidonom nije pronašla među njima značajnije razlike, s iznimkom kvetiapina koji se pokazao manje djelotvoran od perfenazina u suzbijanju nasilnosti. Ipak, svi ispitivani lijekovi su, nakon šest mjeseci praćenja, reducirali agresivnost kod pacijenata sa shizofrenijom (122).

U svakom terapijskom procesu pa i u terapiji psihijatrijskih pacijenata, prepreku liječenju mogu predstavljati nuspojave lijekova. Ovisno o tipu i težini nuspojave, one mogu biti uzrok nepridržavanja terapiji ili samom prekidu liječenja. Tipične antipsihotike poput haloperidola i klorpromazina prate u prvom redu ekstrapiramidalni simptomi: akatizija, parkinsonizam i tardivna diskinezija. Tipični antipsihotici ovaj učinak postižu zbog svog snažnog antagonizma na dopaminergične D2 receptore. Ostale najčešće nuspojave su antikolinergični učinci (npr. suha usta, opstipacija, urinarna retencija, zbunjenost), sedacija, hiperprolaktinemija i ortostatska hipotenzija.

Atipični antipsihotici, primjerice klopapin, olanzapin i kvetiapin, uglavnom nemaju ekstrapiramidalne nuspojave, ali uzrokuju značajne metaboličke promjene – hiperglikemiju, hiperlipidemiju i povećanje tjelesne mase. Sedacijski učinak razlikuje se od lijeka do lijeka. Klopapin, među ostalim, ima specifične nuspojave – neutropeniju, tj. agranulocitozu i konvulzije (123).

Psihoterapijske metode koje su se pokazale učinkovite kao potpora farmakološkoj terapiji su u prvom redu kognitivno-bihevioralna terapija (KBT), obiteljska terapija (naročito u sklopu intervencije nakon prve psihoze), uključivanje u programe zdravog životnog stila, integrirani tretman (za pacijente koji su i ovisnici) i mnogi drugi programi namijenjeni rehabilitaciji i socijalizaciji psihijatrijskih bolesnika. Kognitivno-bihevioralna terapija za psihoze (KBTp) poseban je oblik KBT-a namijenjen ublažavanju psihotičnih simptoma, eliminiranju deluzija i stresa povezanog s psihotičnim doživljajima. Ideja KBTp-a je da pacijent nauči prepoznati sebi svojstvene „okidače“ koji prethode psihotičnim simptomima i da na njih zna adekvatno reagirati. Zanimljivi su i programi zdravog životnog stila osmišljeni za pacijente sa shizofrenijom koji zbog svojih komorbiditeta, pridruženih ovisnosti, sjedilačkog načina života i nuspojava antipsihotika imaju česte kardiovaskularne probleme i preuranjeni mortalitet. Općenito, programi socijalizacije, zapošljavanja i osiguravanje stambenog pitanja rezultiraju smanjenjem broja hospitalizacija i kraćim boravkom u bolnici (114).

## 5. Zaključak

Agresivnost je kompleksan i višeslojan fenomen koji se manifestira kroz različite oblike ponašanja, od verbalnih prijetnji do fizičkog nasilja. Može se zaključiti da su određeni psihijatrijski poremećaji, poput shizofrenije, poremećaja ličnosti, bipolarnog afektivnog poremećaja, posttraumatskog stresnog poremećaja, ovisnosti i demencije povezani s povećanim rizikom za agresivno ponašanje. Iako je relativni rizik za nasilna djela kod osoba s psihijatrijskim poremećajima dva do četiri puta veći nego kod opće populacije, apsolutni rizik ostaje nizak, s manje od 5 % psihijatrijskih bolesnika, ne uključujući osobe s poremećajima ličnosti, ovisnike i shizofrenične bolesnike, koji počinu nasilno kazneno djelo u rasponu od 10 godina. Ovaj rizik raste na 6 do 10 % kod osoba iz spektra shizofrenog poremećaja ili poremećaja ličnosti, a na više od 10 % kod ovisnika.

Neurobiološki čimbenici, uključujući funkcionalne i volumne anomalije u regijama mozga odgovornim za kontrolu impulsa, emocija i donošenje odluka, kao i genetski čimbenici poput polimorfizama u genima za MAO-A i COMT, dodatno doprinose razumijevanju podloge agresivnog ponašanja. Okolišni čimbenici, posebno traumatska iskustva u ranom djetinjstvu poput zanemarivanja, nasilja, ovisnosti i kriminalne povijesti roditelja, značajno utječu na razvoj agresivnog ponašanja. U odrasloj dobi, ovisnost o alkoholu i drugim psihoaktivnim supstancama dodatno povećava rizik za agresivnost. Općenito, više istraživanja se slaže da povećanu vjerojatnost od agresivnog ispada imaju osobe muškog spola, nižeg socioekonomskog statusa, ovisnici o alkoholu i(li) drogi i osobe koje su već počinile nasilno ili nenasilno kazneno djelo.

Procjena rizika za agresivnost kod psihijatrijskih pacijenata ključna je za prevenciju nasilnih incidenata i zaštitu pacijenata i šire zajednice. U tu svrhu razvijeni su različiti instrumenti za procjenu rizika, koji kombiniraju statičke i dinamičke faktore te omogućuju preciznije i pouzdanije predikcije.

U tretmanu agresivnog ponašanja kod psihijatrijskih bolesnika, kombinacija farmakoloških i psihoterapijskih pristupa pokazala se najučinkovitijom. Klozapin, kao antipsihotik s dokazanim učinkom na smanjenje agresivnosti, posebno je važan za pacijente rezistentne na druge oblike terapije. Kognitivno-bihevioralna terapija, uz programe zdravog životnog stila, socijalizacije i zapošljavanja, značajno doprinosi poboljšanju kvalitete života i smanjenju rizika od agresivnog ponašanja.

Stigma prema psihijatrijskim bolesnicima i dalje predstavlja značajan izazov, ali edukacija javnosti i unapređenje terapijskih pristupa mogu doprinijeti boljoj integraciji ovih osoba u društvo i smanjenju straha od nasilja. Konačno, kontinuirana istraživanja na području neurobiologije i genetike agresivnosti, kao i razvoj novih terapijskih intervencija, ključna su za unapređenje tretmana i prevencije agresivnog ponašanja kod psihijatrijskih bolesnika.

## **6. Zahvala**

Najprije želim izraziti veliku zahvalnost svojoj mentorici, doc. dr. sc. Dubravki Kalinić, na smjernicama, pristupačnosti i toplini koji su pisanje ovog rada učinili puno lakšim i ugodnijim iskustvom.

Najveće hvala mojim roditeljima i sestri Kati na bezuvjetnoj podršci, ne samo tijekom školovanja, nego i u životu. Bez vas ne bih bila ono što jesam.

Posebno hvala svim mojim prijateljicama, prijateljima i najbližim ljudima koji su me od početka vidjeli u medicini, navijali za mene i pružali mi podršku na svakom koraku.

Veliko hvala i svim kolegama koji su mi olakšali studentske dane.

## 7. Popis literature

1. Fritz M, Soravia SM, Dudeck M, Malli L, Fakhoury M; Neurobiology of aggression-review of recent findings and relationship with alcohol and trauma. *Biology*. 2023;12(3):469. doi:10.3390/biology12030469.
2. Helmy M., Zhang J.; Wang, H. Neurobiology and Neural CircuitsofAggression. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020; 1284, 9–22. doi: 10.1007/978-981-15-7086-5\_2.
3. Fabian JM. Neuropsychological and neurological correlates in violent and homicidal offenders: A legal and neuroscience perspective. *Aggression and Violence Behavior*, 2010;15(3), 209–223. <https://doi.org/10.1016/j.avb.2009.12.004>.
4. Fumagalli M, Priori A. Functional and clinical neuroanatomy of morality. *Brain*. 2012;135(Pt 7):2006-21. doi: 10.1093/brain/awr334.
5. Whiting D, Lichtenstein P, Fazel S. Violence and mental disorders: a structured review of associations by individual diagnoses, risk factors, and risk assessment. *Lancet Psychiatry* 2021;8(2):150–161. doi:10.1016/S2215-0366(20)30262-5.
6. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet* 2015;386(10004):1672-82. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4.
7. McGinty EE, Webster DW, Barry CL. Effects of news media messages about mass shootings on attitudes toward persons with serious mental illness and public support for gun control policies. *Am J Psychiatry*. 2013;170(5):494-501. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13010014.
8. Krug EG, Mercy JA, Dahlberg LL, Zwi AB. The world report on violence and health. *Lancet*. 2002; 360(9339):1083–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11133-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11133-0)
9. Siever LJ. Neurobiology of Aggression and violence. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(4): 429–442. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07111774.
10. Barratt ES, Felthous AR. Impulsive versus premeditated aggression: implications for mens rea decisions. *Behav Sci Law*. 2003; 21:619–630. doi: 10.1002/bsl.555.
11. Crick NR, Dodge KA. Social information-processing mechanisms in reactive and proactive aggression. *Child Dev*. 1996 Jun;67(3):993-1002. PMID: 8706540.
12. Roy K. Chariot War in the Bronze Age: 3000-800 BCE. In *A Global History of Warfare and Technology*; Roy, K., Ed.; Springer Nature Singapore: Singapore, 2022; pp. 19–33. ISBN 978-981-19-3477-3.
13. Kempes M., Matthys W., de Vries H., van Engeland H. Reactive and proactive aggression in children—A review of theory, findings and the relevance for child and adolescent psychiatry. *Eur Child Adolesc. Psychiatry* 2005, 14, 11–19.
14. Weierstall R, Elbert T. The Appetitive Aggression Scale-development of an instrument for the assessment of human's attraction to violence. *Eur J Psychotraumatol*. 2011;2. doi: 10.3402/ejpt.v2i0.8430.
15. Spielberg CD, Reheiser EC, Sydeman SJ. Measuring the experience, expression, and control of anger. *Issues Compr Pediatr Nurs*. 1995 Jul-Sep;18(3):207-32. doi: 10.3109/01460869509087271 (SEKUNDARNA REFERENCA IZ Leibenluft E, Stoddard J. The developmental psychopathology of irritability. *Dev Psychopathol*. 2013;25(4 Pt 2):1473–87. doi: 10.1017/S0954579413000722.

16. Caprara GV, Cinanni V, D'Imperio G, Passerini S, Renzi P, Travaglia G. Indicators of impulsive aggression: Present status of research on irritability and emotional susceptibility scales. *Personality and Individual Differences*. 1985; 6:665–674. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(85\)90077-7](https://doi.org/10.1016/0191-8869(85)90077-7).
17. García-Molina A. Phineas Gage y el enigma del córtex prefrontal [Phineas Gage and the enigma of the prefrontal cortex]. *Neurología*. 2012;27(6):370-5. Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2010.07.015.
18. Harlow JM. Recovery from the passage of an iron bar through the head. *Publications of the Massachusetts Medical Society*, 2 (1868), pp. 327-347.
19. Cupaioli FA, Zucca FA, Caporale C, Lesch KP, Passamonti L, Zecca L. The neurobiology of human aggressive behavior: Neuroimaging, genetic, and neurochemical aspects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;2:106:110059. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110059.
20. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:165–175. doi: 10.2147/NDT.S58841.
21. Hiser J, Koenigs M. The Multifaceted Role of the Ventromedial Prefrontal Cortex in Emotion, Decision Making, Social Cognition, and Psychopathology. *Biol Psychiatry*. 2018;83(8):638-647. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.10.030.
22. Delli Pizzi S, Chiacchiarretta P, Mantini D, Bubbico G, Ferretti A, Edden RA, Di Giulio C, Onofri M, Bonanni L. Functional and neurochemical interactions within the amygdala-medial prefrontal cortex circuit and their relevance to emotional processing. *Brain Struct Funct*. 2017;222(3):1267-1279. doi: 10.1007/s00429-016-1276-z.
23. Myers-Schulz B, Koenigs M. Functional anatomy of ventromedial prefrontal cortex: implications for mood and anxiety disorders. *Mol Psychiatry*. 2012;17(2):132-41. doi: 10.1038/mp.2011.88.
24. Best M, Williams JM, Coccaro EF. Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Jun 11;99(12):8448-53. doi: 10.1073/pnas.112604099.
25. Sela T, Kilim A, Lavidor M. Transcranial alternating current stimulation increases risk-taking behavior in the balloon analog risk task. *Front Neurosci*. 2012;6:22. doi: 10.3389/fnins.2012.00022.
26. Ballard IC, Murty VP, Carter RM, MacInnes JJ, Huettel SA, Adcock RA. Dorsolateral prefrontal cortex drives mesolimbic dopaminergic regions to initiate motivated behavior. *J Neurosci*. 2011;31(28):10340-6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0895-11.2011
27. Dambacher F, Schuhmann T, Lobbstaël J, Arntz A, Brugman S, Sack AT. Reducing proactive aggression through non-invasive brain stimulation. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2015 Oct;10(10):1303-9. doi: 10.1093/scan/nsv018.
28. Archer J. Sex differences in aggression in real-world settings: a meta-analytic review, *Review of General Psychology*, 2004; vol. 8 4(pp. 291-322).
29. Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex*. 1992;2(6):435-43. doi: 10.1093/cercor/2.6.435-a.
30. Stevens FL, Hurley RA, Taber KH. Anterior cingulate cortex: unique role in cognition and emotion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(2):121-5. doi: 10.1176/jnp.23.2.jnp121.

31. Beckmann M, Johansen-Berg H, Rushworth MF. Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *J Neurosci.* 2009;29(4):1175-90. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3328-08.2009.
32. Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. *Science.* 2000;289(5479):591-4. doi: 10.1126/science.289.5479.591.
33. Joyal CC, Putkonen A, Mancini-Marie A, Hodgins S, Kononen M, Boulay L, Pihlajamaki M, Soininen H, Stip E, Tiihonen J, Aronen HJ. Violent persons with schizophrenia and comorbid disorders: a functional magnetic resonance imaging study. *Schizophr Res.* 2007;91(1-3):97-102. doi: 10.1016/j.schres.2006.12.014.
34. Kumari V, Uddin S, Premkumar P, Young S, Gudjonsson GH, Raghuvanshi S, Barkataki I, Sumich A, Taylor P, Das M. Lower anterior cingulate volume in seriously violent men with antisocial personality disorder or schizophrenia and a history of childhood abuse. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014;48(2):153-61. doi: 10.1177/0004867413512690.
35. Rajmohan V, Mohandas E. The limbic system. *Indian J Psychiatry.* 2007;49(2):132-9. doi: 10.4103/0019-5545.33264.
36. Gupta R, Kosciak TR, Bechara A, Tranel D. The amygdala and decision-making. *Neuropsychologia.* 2011;49(4):760-6. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.09.029.
37. Bechara, A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci* 2005;8, 1458–1463. <https://doi.org/10.1038/nn1584>
38. Del Bene VA, Foxe JJ, Ross LA, Krakowski MI, Czobor P, De Sanctis P. Neuroanatomical Abnormalities in Violent Individuals with and without a Diagnosis of Schizophrenia. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168100. doi: 10.1371/journal.pone.0168100.
39. Pardini DA, Raine A, Erickson K, Loeber R. Lower amygdala volume in men is associated with childhood aggression, early psychopathic traits, and future violence. *Biol Psychiatry.* 2014;75(1):73-80. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.04.003.
40. Farah T, Ling S, Raine A, Yang Y, Schug R. Alexithymia and reactive aggression: The role of the amygdala. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2018;281:85-91. doi: 10.1016/j.psychresns.2018.09.003.
41. Kiehl KA, Smith AM, Hare RD, Mendrek A, Forster BB, Brink J, Liddle PF. Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry.* 2001;50(9):677-84. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01222-7.
42. Veit R, Lotze M, Sewing S, Missenhardt H, Gaber T, Birbaumer N. Aberrant social and cerebral responding in a competitive reaction time paradigm in criminal psychopaths. *Neuroimage.* 2010;49(4):3365-72. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.11.040.
43. Schiffer B, Müller BW, Scherbaum N, Hodgins S, Forsting M, Wiltfang J, Gizewski ER, Leygraf N. Disentangling structural brain alterations associated with violent behavior from those associated with substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(10):1039-49. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.61.
44. de Almeida RM, Ferrari PF, Parmigiani S, Miczek KA. Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. *Eur J Pharmacol.* 2005;526(1-3):51-64. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.10.004.

45. Kolla NJ, Bortolato M. The role of monoamine oxidase A in the neurobiology of aggressive, antisocial, and violent behavior: A tale of mice and men. *Prog Neurobiol.* 2020;194:101875. doi: 10.1016/j.pneurobio.2020.101875.
46. Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, Hariri A, Pezawas L, Blasi G, Wabnitz A, Honea R, Verchinski B, Callicott JH, Egan M, Mattay V, Weinberger DR. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(16):6269-74. doi: 10.1073/pnas.0511311103.
47. Tidey JW, Miczek KA. Social defeat stress selectively alters mesocorticolimbic dopamine release: an in vivo microdialysis study. *Brain Res.* 1996; 721(1): 140-149.
48. Taylor S. Association between COMT Val158Met and psychiatric disorders: a comprehensive meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018;177:199–210.
49. Weidler C, Hofhansel L, Regenbogen C et al. The influence of the COMT Val158Met polymorphism on prefrontal TDCS effects on aggression. *Sci Rep* 14, 3437 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53930-3>.
50. Stein DJ, Newman TK, Savitz J, Ramesar R. Warriors versus worriers: the role of COMT gene variants. *CNS Spectr.* 2006;11(10):745-8. doi: 10.1017/s1092852900014863.
51. Gutleb DR, Roos C, Noll A, Ostner J, Schülke O. COMT Val158 Met moderates the link between rank and aggression in a non-human primate. *Genes Brain Behav.* 2018 Apr;17(4):e12443. doi: 10.1111/gbb.12443.
52. Hygen BW, Belsky J, Stenseng F, Lydersen S, Guzey IC, Wichstrøm L. Child exposure to serious life events, COMT, and aggression: Testing differential susceptibility theory. *Dev Psychol.* 2015;51(8):1098-104. doi: 10.1037/dev0000020.
53. van Goozen SH, Langley K, Northover C, Hubble K, Rubia K, Schepman K, O'Donovan MC, Thapar A. Identifying mechanisms that underlie links between COMT genotype and aggression in male adolescents with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016;57(4):472-80. doi: 10.1111/jcpp.12464.
54. Tuvblad C, Narusyte J, Comasco E, Andershed H, Andershed AK, Collins OF, Fanti KA, Nilsson KW. Physical and verbal aggressive behavior and COMT genotype: Sensitivity to the environment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2016;171(5):708-18. doi: 10.1002/ajmg.b.32430.
55. Charnay Y, Léger L. Brain serotonergic circuitries. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(4):471-87. PMID: 21319493
56. Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci.* 1983;33(26):2609-14. doi: 10.1016/0024-3205(83)90344-2.
57. Duke AA, Bègue L, Bell R, Eisenlohr-Moul T. Revisiting the serotonin-aggression relation in humans: A meta-analysis. *Psychol. Bull.* 2013; 139(5):1148–1172. doi:10.1037/a0031544.
58. Audero E, Mlinar B, Baccini G, Skachokova ZK, Corradetti R, Gross C. Suppression of serotonin neuron firing increases aggression in mice. *J Neurosci.* 2013;33(20):8678-88. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2067-12.2013.
59. Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, Goodwin FK. Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry.* 1982;139(6):741-6. doi: 10.1176/ajp.139.6.741.



60. Varnäs K, Halldin C, Hall H. Autoradiographic distribution of serotonin transporters and receptor subtypes in human brain. *Hum Brain Mapp.* 2004;22(3):246-60. doi: 10.1002/hbm.20035.
61. Frankle WG, Lombardo I, New AS, Goodman M, Talbot PS, Huang Y, Hwang DR, Slifstein M, Curry S, Abi-Dargham A, Laruelle M, Siever LJ. Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: a positron emission study with [<sup>11</sup>C]McN 5652. *Am J Psychiatry.* 2005;162(5):915-23. doi: 10.1176/appi.ajp.162.5.915.
62. Gonda X, Fountoulakis KN, Juhasz G, Rihmer Z, Lazary J, Laszik A, Akiskal HS, Bagdy G. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(2):106-13. doi: 10.1007/s00406-008-0842-7.
63. Murphy SE, Norbury R, Godlewska BR, Cowen PJ, Mannie ZM, Harmer CJ, Munafò MR. The effect of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) on amygdala function: a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2013;18(4):512-20. doi: 10.1038/mp.2012.19.
64. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci.* 2005;8(6):828-34. doi: 10.1038/nn1463.
65. Young KA, Gobrogge KL, Wang Z. The role of mesocorticolimbic dopamine in regulating interactions between drugs of abuse and social behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):498-515. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.06.004.
66. Kelley AE, Berridge KC. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *J Neurosci.* 2002 May 1;22(9):3306-11. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-09-03306.2002.
67. Liem M, Soenita G, Sven G, Johanna H, Janne K, Martti L, et al.. (2013). Homicide in Finland, the Netherlands, and Sweden: first findings from the European homicide monitor. *Homicide Stud.* 17, 75–95. doi: 10.1177/1088767912452130
68. Landberg J, Norström T. Alcohol and homicide in Russia and the United States: a comparative analysis. *J Stud Alcohol Drugs.* 2011;72(5):723-30. doi: 10.15288/jsad.2011.72.723.
69. Howell S. 'To be angry is not to be human but to be fearful is!': Chewong concepts of human nature. In S. Howell & R. Willis (Eds.), *Societies at peace: Anthropological perspectives.* 1989. (pp. 45–59).
70. Survival International, The Sentinelese, preuzeto 13.05.2024. s <https://survivalinternational.org/tribes/sentinelese> [Internet].
71. Fromm E. *The anatomy of Human Destructiveness.* 1. izd. Holt, Henry & Company, Inc. 1992. Preuzeto s: [https://lust-for-life.org/Lust-For-Life/\\_Textual/ErichFromm\\_TheAnatomyOfHumanDestructiveness\\_1973\\_534pp/ErichFromm\\_TheAnatomyOfHumanDestructiveness\\_1973\\_534pp.pdf](https://lust-for-life.org/Lust-For-Life/_Textual/ErichFromm_TheAnatomyOfHumanDestructiveness_1973_534pp/ErichFromm_TheAnatomyOfHumanDestructiveness_1973_534pp.pdf).
72. Jukić V. i Savić A. PSIHOLOŠKO-PSIHIJATRIJSKI ASPEKT NASILJA. *Soc. psihijat.* 2014;42:102-108. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/127733>.
73. Arseneault L, Moffitt TE, Caspi A, Taylor PJ, Silva PA. Mental disorders and violence in a total birth cohort: results from the Dunedin Study. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(10):979-86. doi: 10.1001/archpsyc.57.10.979.

74. Elbogen EB, Johnson SC. The Intricate Link Between Violence and Mental Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(2):152–161. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2008.537.
75. Faay MDM, van Baal GCM, Arango C i sur. Hostility and aggressive behaviour in first episode psychosis: Results from the OPTiMiSE trial. *SchizophrRes*. 2020;223:271-278. doi: 10.1016/j.schres.2020.08.021.
76. Weltens I, Bak M, Verhagen S, Vandenberk E, Domen P, van Amelsvoort T, et al. Aggression on the psychiatric ward: Prevalence and risk factors. A systematic review of the literature. *PLoS ONE* 16(10): e0258346. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258346>.
77. Dack C, Ross J, Papadopoulos C, Stewart D, Bowers L. A review and meta-analysis of the patient factors associated with psychiatric in-patient aggression. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(4):255-68. doi: 10.1111/acps.12053.
78. Fazel S, Wolf A, Palm C, Lichtenstein P. Violent crime, suicide, and premature mortality in patients with schizophrenia and related disorders: a 38-year total population study in Sweden. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(1):44-54. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70223-8.
79. Medved V. Shizofrenija i srodni poremećaji. U: Begić D, Medved V, Jukić V. (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015. Str. 146-150.
80. Yang Y, Raine A, Han CB, Schug RA, Toga AW, Narr KL. Reduced hippocampal and parahippocampal volumes in murderers with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010 30;182(1):9-13. doi: 10.1016/j.psychresns.2009.10.013.
81. Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000120. doi: 10.1371/journal.pmed.1000120.
82. Alma Mihaljević-Peleš. Poremećaji raspoloženja. U: Begić D, Medved V, Jukić V. (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015. Str. 168-169.
83. Belete H., Mulat H., Fanta T., Yimer S., Shimelash T., Ali T., & Tewabe T. Magnitude and associated factors of aggressive behaviour among patients with bipolar disorder at Amanual Mental Specialized Hospital, outpatient department, Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 2016;16(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1151-8>.
84. Webb RT, Lichtenstein P, Larsson H, Geddes JR, Fazel S. Suicide, hospital-presenting suicide attempts, and criminality in bipolar disorder: examination of risk for multiple adverse outcomes. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(8):e809-16. doi: 10.4088/JCP.13m08899.
85. Fazel S, Lichtenstein P, Grann M, Goodwin GM, Långström N. Bipolar Disorder and Violent Crime: New Evidence From Population-Based Longitudinal Studies and Systematic Review. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(9):931–938. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.97.
86. Jukić V. Reakcije na teški stres, posttraumatski stresni poremećaj i poremećaji prilagodbe. U: Begić D, Medved V, Jukić V. (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015. Str. 200-205.
87. Misca G, Forgey MA. The Role of PTSD in Bi-directional Intimate Partner Violence in Military and Veteran Populations: A Research Review. *Front Psychol*. 2017;8:1394. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01394.
88. Macmanus D, Dean K, Jones M, Rona RJ, Greenberg N, Hull L, Fahy T, Wessely S, Fear NT. Violent offending by UK military personnel deployed to Iraq and Afghanistan: a data linkage cohort study. *Lancet*. 2013;381(9870):907-17. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60354-2.

89. Marčinko D. Poremećaji ličnosti. U: Begić D, Medved V, Jukić V. (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015. Str. 261-264.
90. Checknita D, Maussion G, Labonté B, Comai S, Tremblay RE, Vitaro F, Turecki N, Bertazzo A, Gobbi G, Côté G, Turecki G. Monoamine oxidase A gene promoter methylation and transcriptional downregulation in an offender population with antisocial personality disorder. *Br J Psychiatry*. 2015;206(3):216-22. doi: 10.1192/bjp.bp.114.144964.
91. Fite PJ, Raine A, Stouthamer-Loeber M, Loeber R, Pardini DA. REACTIVE AND PROACTIVE AGGRESSION IN ADOLESCENT MALES: Examining Differential Outcomes 10 Years Later in Early Adulthood. *Crim Justice Behav*. 2009;37(2):141-157. doi: 10.1177/0093854809353051.
92. Yu R, Geddes JR, Fazel S. Personality disorders, violence, and antisocial behavior: a systematic review and meta-regression analysis. *J Pers Disord*. 2012;26(5):775-92. doi: 10.1521/pedi.2012.26.5.775.
93. Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarski P, Gore JC, Olson IR, McGlashan TH, Wexler BE. Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry*. 2003;54(11):1284-93. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00636-x
94. Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B, Krings T, Erberich SG, Willmes K, Thron A, Sass H. Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry*. 2001;50(4):292-8. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01075-7.
95. Liem M, Soenita G, Sven G, Johanna H, Janne K, Martti L, et al. Homicide in Finland, the Netherlands, and Sweden: first findings from the European homicide monitor. *Homicide Stud*. 2013;17, 75–95. doi: 10.1177/1088767912452130.
96. Landberg J, Norström T. Alcohol and homicide in Russia and the United States: a comparative analysis. *J Stud Alcohol Drugs*. 2011;72(5):723-30. doi: 10.15288/jsad.2011.72.723.
97. Darke S. The toxicology of homicide offenders and victims: A review. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(2):202-15. doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00099.x.
98. Sontate KV, Rahim Kamaluddin M, Naina Mohamed I, Mohamed RMP, Shaikh MF, Kamal H, Kumar J. Alcohol, Aggression, and Violence: From Public Health to Neuroscience. *Front Psychol*. 2021;12:699726. doi: 10.3389/fpsyg.2021.699726.
99. Fish EW, DeBold JF, Miczek KA. Repeated alcohol: behavioral sensitization and alcohol-heightened aggression in mice. *Psychopharmacology* 2002;160: 39–48. <https://doi.org/10.1007/s00213-001-0934-9>.
100. Newman EL, Terunuma M, Wang TL, Hewage N, Bicakci MB, Moss SJ, DeBold JF, Miczek KA. A Role for Prefrontal Cortical NMDA Receptors in Murine Alcohol-Heightened Aggression. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(6):1224-1234. doi: 10.1038/npp.2017.253.
101. Müller-Spahn F. Behavioral disturbances in dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003;5(1):49-59. doi: 10.31887/DCNS.2003.5.1/fmuellerspahn.
102. Payne JL, Lyketsos CG, Steele C, Baker L, Galik E, Kopunek S, Steinberg M, Warren A. Relationship of cognitive and functional impairment to depressive features in Alzheimer's disease and other dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10(4):440-7. doi: 10.1176/jnp.10.4.440.

103. Diehl-Schmid J, Perneckzy R, Koch J, Nedopil N, Kurz A. Guilty by suspicion? Criminal behavior in frontotemporal lobar degeneration. *Cogn Behav Neurol*. 2013;26(2):73-7. doi: 10.1097/WNN.0b013e31829cff11.
104. Mendez MF, Lauterbach EC, Sampson SM. An Evidence-Based Review of the Psychopathology of Frontotemporal Dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2008; 20(2), 130-149. doi: 10.1176/jnp.2008.20.2.130.
105. Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2010;24(5):375-98. doi: 10.2165/11533100-000000000-00000.
106. Liljgren M, Naasan G, Temlett J, Perry DC, Rankin KP, Merrilees J, Grinberg LT, Seeley WW, Englund E, Miller BL. Criminal behavior in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(3):295-300. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3781.
107. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, Cummings J, van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021 Apr 24;397(10284):1577-1590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
108. Athar T, Al Balushi K, Khan SA. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Mol Biol Rep*. 2021;48:5629–45. doi:10.1007/s11033-021-06512-9.
109. Yu R, Topiwala A, Jacoby R, Fazel S. Aggressive Behaviors in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019 Mar;27(3):290-300. doi: 10.1016/j.jagp.2018.10.008.
110. Almvik R, Woods P, Rasmussen K. The Brøset Violence Checklist. *Journal of Interpersonal Violence*. 2000;15(12), 1284–1296. <https://doi.org/10.1177/088626000015012003>.
111. Singh JP, Serper M, Reinharth J, Fazel S. Structured assessment of violence risk in schizophrenia and other psychiatric disorders: a systematic review of the validity, reliability, and item content of 10 available instruments. *Schizophr Bull*. 2011;37(5):899-912. doi: 10.1093/schbul/sbr093.
112. Hart SD, Douglas KS, Guy LS. The Structured Professional Judgement Approach to Violence Risk Assessment: Origins, Nature, and Advances. U: Craig, Rettenberger (ur.), *The Wiley handbook on the theories, assessment, treatment of sexual offending: Volume II. Assessment*. Wiley; 2016. Str. 643–666. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781118574003.wattso030>.
113. Ramesh T, Igoumenou A, Vazquez Montes M, Fazel S. Use of risk assessment instruments to predict violence in forensic psychiatric hospitals: a systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2018;52:47-53. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.02.007.
114. Mueser KT, Deavers F, Penn DL, Cassisi JE. Psychosocial treatments for schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:465-97. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185620.
115. Faay MDM, Czobor P, Sommer IEC. Efficacy of typical and atypical antipsychotic medication on hostility in patients with psychosis-spectrum disorders: a review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(12):2340-2349. doi: 10.1038/s41386-018-0161-2.
116. Khokhar JY, Henricks AM, Sullivan EDK, Green AI. Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. *Adv Pharmacol*. 2018;82:137-162. doi: 10.1016/bs.apha.2017.09.009.

- 117.** Spivak B, Mester R, Wittenberg N, Maman Z, Weizman A. Reduction of aggressiveness and impulsiveness during clozapine treatment in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol.* 1997;20(5):442-6. doi: 10.1097/00002826-199710000-00009.
- 118.** Gallitano-Mendel A, Wozniak DF, Pehek EA, Milbrandt J. Mice lacking the immediate early gene *Egr3* respond to the anti-aggressive effects of clozapine yet are relatively resistant to its sedating effects. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(6):1266-75. doi: 10.1038/sj.npp.1301505.
- 119.** Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 2002;159(2):255-62. doi: 10.1176/appi.ajp.159.2.255.
- 120.** Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical Antipsychotic Agents in the Treatment of Violent Patients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(6):622–629. doi:10.1001/archpsyc.63.6.622.
- 121.** Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, Arndt T, Bäckers L, Rothe P, Cipriani A, Davis J, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019 14;394(10202):939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3.
- 122.** Swanson JW, Swartz MS, Van Dorn RA, Volavka J, Monahan J, Stroup TS, McEvoy JP, Wagner HR, Elbogen EB, Lieberman JA; CATIE investigators. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2008;193(1):37-43. doi: 10.1192/bjp.bp.107.042630.
- 123.** Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry.* 2018;17(3):341-356. doi: 10.1002/wps.20567.

## 8. Životopis

Rođena sam 27. listopada 1999. u Splitu. Dobitnica sam nagrade za najbolju mladu prevoditeljicu na natjecanju *Juvenes Translatores* u organizaciji Europske komisije 2017. godine. U 2018. godini završila sam III. gimnaziju Split, takozvani MIOC, a potom upisala Medicinski fakultet u Splitu. Na splitskom medicinskom fakultetu sam dobila Dekanovu nagradu za najbolji prosjek generacije u ak. god. 2019./2020. Za vrijeme pandemije bolesti COVID-19, u 2020. godini, radila sam kao ispomoć u administrativnim poslovima Nastavnog zavoda za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije. U ak. god. 2021./2022. prebacila sam se na Medicinski fakultet u Zagrebu i posljednje tri godine fakulteta studirala sam na zagrebačkom sveučilištu. Članica sam Studentske sekcije za psihijatriju. U tekućoj akademskoj godini volontirala sam na liniji za pomoć „Plavog telefona“, a osim toga, volontirala sam i na poziciji voditeljice tima digitalnih komunikacija za udrugu „Naš Hajduk“. U slobodno vrijeme trčim na duge staze, a u veljači ove godine istrčala sam i svoj prvi polumaraton.