




I. DIO




UVOD

Genetika je danas sveprisutna. U medicini je odavno etablirana i nezaobilazna u tumačenju gotovo svake pojave vezane uz zdravlje ili bolest. U psihijatriji ima važno mjesto, s obzirom na to da je potvrđeno da velike psihijatrijske bolesti imaju nasljednu komponentu. Štoviše, danas se u psihijatriji genetikom služimo da bismo dijagnosticirali bolesti i poremećaje. Na primjer detekcijom Huntington gena dokazujemo Huntingtonovu bolest, koja ima za posljedicu psihotične kliničke slike i demenciju. Genskim analizama koristimo se da bismo procijenili i rizik za razvoj poremećaja, primjerice određivanjem polimorfizma gena za apoprotein E određujemo rizik za pojavu Alzheimerove demencije. Farmakogenetika je uvelike danas u kliničkoj upotrebi. Tako određivanjem polimorfizma gena za serotoninški transporter danas unaprijed možemo znati hoće li pacijent imati povoljan odgovor na antidepresive koji djeluju na serotoninški transporter ili neće pa mu trebamo psihofarmakološki drugačije pristupiti. Primjera ima još mnogo. Ali, što je s genetikom ličnosti? Možemo li pomoću genske analize znati kakva će netko biti ličnost ili barem kakve će tendencije kao ličnost pokazivati. Genetička istraživanja ličnosti, prvenstveno molekularna, koja su posljednjih godina intenzivna, pokušavaju naći odgovore na ova pitanja. Istraživanja genetike i ličnosti prilično su stara ako uzmemo u obzir istraživanja blizanaca, rodoslovlja i slično. Međutim, molekularna istraživanja novijeg su datuma. Naime tek je u posljednjih dvadesetak godina omogućeno da se se u laboratorijskim uvjetima DNK izolira, umnoži i analizira. Tek je prije nekoliko godina sekvencioniran cjelokupni genom čovjeka. Tek odnedavno zna-



mo potpun sastav našeg genoma. Glavni teoretičari ličnosti svoje su teorije ličnosti postavili prije ovih spoznaja. Genetička, molekularna istraživanja samo su dio puno kompleksnijih međudjelovanja u čovjeku. Tako gene nasljeđujemo, no nisu svi geni, iako ih imamo u sebi, aktivni. O kojem to čimbeniku ovisi hoće li se gen aktivirati i producirati svoje funkcionalne produkte, proteine? O aktivnosti gena ovisi količina proteina koji su receptori za neurotransmitere ili aktivnost i količina enzima koji su bitni proteini koji sudjeluju u izgradnji ili razgradnji neurotransmitera. O neurotransmiterima ovisi podražljivost neurona, mogućnost nastanka akcijskog potencijala, aktivacija drugog glasnika i posljedično aktiviranje ili suprimiranje aktivnosti gena. Ispada da je sustav zatvoren - geni, proteini, i nazad do gena. Situacija je mnogo kompleksnija. U sve se još miješa i okolina u najširem smislu te riječi. Primjerice, danas znamo da je kod osoba koje imaju mutiran gen za serotoninški transporter (SERT), i do 60% veća vjerojatnost da obole od depresivnog poremećaja nego osobe koje nemaju mutiran ovaj gen. Međutim, uvjet vrijedi samo ako je osoba s mutiranim genom za SERT izložena vanjskim stresnim situacijama. Dakle, tek interakcija gena i okoline daje odgovarajući fenotip. Drugi dobro poznati primjer je agresivno ponašanje i gen za monoaminoooksidazu (MAO). Djeca koja imaju mutiran gen za MAO postat će agresivna u odrasloj dobi samo ako su i sama bila zlostavljana u djetinjstvu. Bihevioristi bi rekli da je riječ o naučenom ponašanju, danas znamo da je „krivac“ za takvo ponašanje mutiran gen za MAO, ali samo uz okolinski uvjet agresiju. Okolinska agresija bez mutacije gena za MAO neće rezultirati razvojem agresivnog i zlostav-



ljačkog ponašanja u osoba koje nemaju navedenu mutaciju. Međutim, s genetikom ličnosti treba biti oprezan. Kao i uvijek, u životu ništa nije idealno. Rezultati istraživanja genetike ličnosti proizašli su iz populacijskih istraživanja. Drugim riječima, rezultati su statistički uprosječeni i nalaz da je oko 40% naše ličnosti nasljedno za pojedinca zapravo i ne znači puno. Jer individualni život i individualna kombinacija gena u neke osobe u individualnoj životnoj povijesti daje određenu ličnost. Nadalje, ako znamo da su određeni gen ili geni odgovorni za nečije ponašanje, hoće li zbog toga takva osoba biti oslobođena odgovornosti za svoje životne postupke, izbore ili, da idemo u krajnost, oslobođena odgovornosti za kaznena djela, jer naprosto je kao takva rođena. Ili tko ima pravo baratati genetičkim informacijama, hoćemo li ljude koji su mutiranog gena SERT-a cijeli život osiguravati od stresova da ne bi dobili depresivni poremećaj. Imamo li pravo pravdati se lošom genetikom za životne neuspjehe ili su čovjekova slobodna volja i razum ipak presudni? Rekao bih da smo se našli u novoj situaciji. Genetika nam je dala neke odgovore, ali i otvorila puno više novih pitanja za čije odgovore moramo biti spremni.



1.

PREGLED TEORIJA LIČNOSTI I GENETIČKIH ISTRAŽIVANJA GENA SEROTONINSKOG I DOPAMINSKOG SUSTAVA

1.1. Biološka podloga ličnosti

U pogledu biološke podloge ličnosti istražuju se različita područja, odnosno biološki sustavi. Tako se u kontekstu postavki o kortikalnoj uzbuđenosti kao podlozi razlika u ličnosti (Eysenck, 1967), ali i biološke podloge ličnosti općenito analiziraju različiti pokazatelji moždane aktivnosti, poput rezultata elektroencefalograma, tehnike evociranih potencijala, pozitronske emisijske tomografije te funkcijske magnetske rezonancije. Zbog hipoteza o ekstraverziji i kortikalnom uzbuđenju, često se indikatori prethodno navedenog ispituju u kontekstu te dimenzije ličnosti (npr. Kehoe i sur., 2012; Killgore i sur., 2007).

Istraživači koriste i periferne mjere autonomnog živčanog sustava poput elektrodermalne ili kardiovaskularne aktivnosti. Takve mjere češće se koriste u ispitivanju podloge neuroticizma (npr. Stoyanov, Nikolova i Stancheva, 2010; Norris, Larsen i Cacioppo, 2007).

No, Zuckerman (2005) ističe nedostatke psihofizioloških mjera, poput do sada navedenih, u kontekstu istraživanja ličnosti. Smatra da se, iako neki teoretičari vide veliku važnost u navedenim mjerama, treba imati na umu da su to sve tjelesni odgovori na određeni podražaj ili situaciju i da se njihova važnost ne može generalizirati izvan takve situacije.

Neuropsihološka pak istraživanja ispituju koje su konkretno strukture mozga povezane s određenim ponašanjima vezanima uz dimenzije ličnosti. U pogledu ekstraverzije se tako često ispituje mezolimbički dopaminski sustav (npr. Wacker, Chavanon i Stemmler, 2006), a glede neuroticizma prefrontalni korteks, amigdala te limbički sustav općenito (npr. Aghajani i sur., 2014; Cremers i sur., 2010; Cunningham i sur., 2010). Amigdala se ispituje i u kontekstu impulzivnosti (npr. Gopal i sur., 2013; Coccaro i sur., 2007) te agresivnosti (npr. Matthies i sur., 2012).

Nadalje, mnoga istraživanja usmjerila su se na istraživanje povezanosti dimenzija ličnosti s neurotransmiterima, posebice monoaminima poput serotonina, dopamina i noradrenalina. Najčešće se ekstraverzija i psihoticizam te traženje novosti i traženje uzbuđenja povezuju s dopaminom (npr. Leyton i sur., 2002; Noebury i sur., 2013), dok se neuroticizam te dimenzije negativne emocionalnosti općenito povezuju sa serotoninom (npr. Stewart, Deary i Ebmeiter, 2002; Takano i sur., 2007). Često se, glede ličnosti, kao indikatori monoaminske aktivnosti analiziraju i njihovi metaboliti, poput homovanilične kiseline (metabolit dopamina, HVA, engl. *homovanillic acid*) (npr. Nilsson i sur., 2010) ili 5-hidroksiindolactene kiseline (metabolit serotonina, 5-HIAA, engl. *5-hydroxyindoleacetic acid*) (npr. Roy, 1999). Osim monoamina, ispituju se i drugi neurotransmiteri poput gama-aminobuterne kiseline (GABA, engl. *gamma-amino butric acid*) (npr. Goto i sur., 2010). Uz navedeno ispituju se i različiti dijelovi mozga povezani s aktivnošću neurotransmiterskih sustava.

Ispituje se i uloga rada receptora, točnije receptorsko vezi vanje (engl. *receptor binding*), najčešće kod serotoninskih (npr. Moresco i sur., 2002; van Heeringen i sur., 2003) i dopaminskih receptora (npr. Yasuno i sur., 2001; Cervenka i sur., 2010).

Često se kao markeri ličnosti ispituju i različiti enzimi i proteini poput monoamonooksidaze (MAO, engl. *monoamine oxidase*) (npr. Alia-Klein i sur., 2008) te različiti neurotransmiterski transporteri poput serotoniniskog (npr. Takano i sur., 2007) i dopaminskog transportera (npr. Laakso i sur., 2000). Budući da ti enzimi reguliraju razinu neurotransmitera tako što ih razgrađuju ili ponovno unose u presinaptički neuron, oni zapravo predstavljaju i indirektnu mjeru povezanosti ličnosti i neurotransmitera.

Nadalje, istraživači ispituju i ulogu različitih hormona u opaženim razlikama u ličnosti. Tako se, primjerice, ispituje povezanost testosterona sa psihoticizmom, ali i ekstraverzijom te neuroticizmom (npr. Keo-Meier i sur., 2015). Hormoni koji se izlučuju prilikom izloženosti stresu, poput kortikotropnog otpuštajućeg faktora (CRF, engl. *corticotropin releasing factor*) i kortizola češće se ispituju u kontekstu neuroticizma (npr. Nater, Hoppmann i Klumb, 2010; Mangold i Wand, 2006; McCleery i sur., 2001). Prije se češće ispitivala i povezanost ličnosti i izlučivanja katekolamina – adrenalina i noradrenalina (npr. Sothmann i sur., 1984; Schulz i Strobach, 1970; Bloom, Euler i Frankenhaeuser, 1963; Roessler, Burch i Mefferd, 1967).

I konačno, ličnost se povezuje i s genima, što će opširnije biti opisano u sljedećim poglavljima. Zapravo geni stoje u pozadini svih prethodno nabrojanih procesa budući da, između ostalog, reguliraju sintezu kako samih neurotransmitera tako i važnih enzima koji pak reguliraju razinu neurotransmitera te ostalih bioloških parametara ličnosti. Ovim prikazom problematiziraju se, između ostalog, i Eysenckove, Zuckermanove i Cloningerove postavke glede povezanosti neurotransmitera i ličnosti. A upravo je Eysenck (1967), koji je u osnovi svojih dimenzija ličnosti vidio nekoliko moždanih sustava i dijelova mozga te hormona, isticao da genetski faktori pridonose individualnim razlikama u fiziološkim procesima koji pak pokreću osnovne psihičke procese, a oni u konačnici dovode do stabilnih razlika u ličnosti osoba. A Zuckerman (1995) pak navodi da ne nasljeđujemo dimenzije ličnosti ili obrasce ponašanja, ono što nasljeđujemo jest kemijska podloga koja producira i re-

gulira proteine uključene u stvaranje živčanog sustava i neurotransmitera, enzima i hormona koji ih reguliraju. Navodi da se ne rađamo kao ekstraverti, neurotici, impulzivni tragači za uzbuđenjem ili antisocijalne ličnosti, već se rađamo s razlikama u reaktivnosti mozgovnih struktura i razine regulatora poput MAO. Također ističe da objašnjenje utjecaja bioloških razlika na naše životne odluke ne leži u odgojnim teorijama, niti u životnim iskustvima izvan obitelji. Smatra da jedino multidisciplinarna, razvojna i komparativna psihobiološka istraživanja mogu dati odgovore. I konačno, Cloninger (1998) također ističe važnost uloge gena prvenstveno kod dimenzija ličnosti kao dijela svog modela.

1.1.1. Ličnost i geni

Heritabilnost podrazumijeva stupanj u kojem genske razlike među pojedincima uzrokuju razlike u opaženoj osobini, poput npr. visine ili pak dimenzije ličnosti. To je proporcija fenotipske varijance koja se može objasniti genotipskom varijancom (Larsen i Buss, 2008).

Od metoda bihevioralne genetike, u kontekstu ispitivanja ličnosti, istraživači koriste selektivni uzgoj životinja, porodična istraživanja, istraživanja blizanaca te istraživanja usvajanja. Potrebno je naglasiti da porodične studije ne mogu objasniti zašto se neka osobina pojavljuje u obitelji jer nije moguće razlučiti utjecaj gena od utjecaja okoline koju članovi jedne obitelji dijele (Vukasović, Bratko i Butković, 2009), ali omogućuju procjenu indeksa familijarnosti, koji se izračunava kao udvostručena korelacija roditelja i djeteta (Bratko i sur., 2014).

Rezultati bihevioralno-genetičkih istraživanja različiti su, te se općenito procjenjuje da heritabilnost ličnosti iznosi od 30 do 50 ili 60% (Bouchard i Loehlin, 2001; Larsen i Buss, 2008). Ebstein i sur. (2000) ističu ekstraverziju kao dimenziju s najvećim postotkom heritabilnosti (do 50%), a za njom slijedi

neuroticizam (do 40%). Naime, procjene heritabilnosti ličnosti variraju ovisno o korištenoj metodologiji, istraživanja i modelima ličnosti (Vukasović, 2013). Tako studije blizanaca pokazuju da genetski faktori objašnjavaju oko 40-60% populacijske varijance u ličnosti, dok obiteljske studije i studije usvajanja konzistentno upućuju na manju heritabilnost ličnosti (Bratko, 2007; Vukasović i sur., 2011). Isti autori su pokazali da razina mjerenja ličnosti utječe na procjenu gornje granice heritabilnosti, s tim da se heritabilnost ličnosti pokazala umjerenom (26-35%) te približno jednakom na razini domena, faktora višeg reda i generalnog faktora, ali nižom na razini specifičnih reakcija. Dalje, neke analize poput istraživanja Bratka i Butković (2007) pokazuju da genetski faktori uglavnom doprinose stabilnosti, a okolinski faktori promjenama u ličnosti tijekom prijelaza iz adolescencije u mlađu odraslu dob. Zanimljivo je da se glede okolinskih faktora pokazalo da veći utjecaj na razvoj individualnih razlika u ličnosti ima nezajednička okolina u usporedbi sa zajedničkom okolinom (Keller i sur., 2005; Krueger, Markon i Bouchard, 2003).

U novije vrijeme, točnije od sredine 90-ih, sve su prisutnija molekularno-genetička istraživanja kojima se nastoje odrediti specifični geni koji su povezani s određenim dimenzijama ličnosti. Prvi rezultati istraživanja tog tipa objavljeni su 1996. godine u radovima Ebsteina i sur. (1996), Benjamina i sur. (1996) te najčešće spominjanog kao pionira tog područja Lescha i sur. (1996). Prve dvije navedene studije pronašle su povezanost traženja novosti i D4DR Exon III polimorfizma, dok su Lesch i sur. (1996) pronašli povezanost neuroticizma i 5-HTTLPR polimorfizma.

Najčešće se u kontekstu ličnosti ispituju geni dopaminskog i serotoninskog sustava. Ispituju se geni koji produciraju tvari koje utječu na razinu neurotransmitera njihovom razgradnjom, povratnim unosom ili vezivanjem za receptore.

Tako se ispituju geni koji produciraju enzime tzv. transportere koji iz sinaptičke pukotine povratnim unosom vraćaju neurotransmitere u presinaptički neuron. U pogledu transportera često se ispituju polimorfizmi gena serotoninskog (SERT) i dopaminskog transportera (DAT). A od polimorfizama gena

DAT-a najčešće se ispituje 40bpVNTR u 3'UTR polimorfizam, a glede SERT-a najčešće 5-HTTLPR polimorfizam.

Glede enzima zaduženih za razgradnju monoamina najčešće se analiziraju geni koji produciraju monoaminoooksidazu (MAO) te katehol-O-metil transferazu (COMT). Tako se najčešće ispituje povezanost MAOA-u VNTR i COMT Val158Met polimorfizma s dimenzijama ličnosti.

Od gena receptora, u pogledu serotonina najčešće se ispituju geni 5-HT1A (npr. Strobel i sur., 2003a; Koller i sur., 2006), 5HT2A (npr. Tochigi i sur., 2005;) i 5HT3A receptora (npr. Melke i sur., 2003). Glede dopaminskih receptora, najčešće se ispituju geni DRD2, (npr. Tsuchimine i sur., 2012), DRD3 (npr. Kuo i sur., 2014) i DRD4 receptora (npr. Camperio Ciani, Edelman i Ebstein, 2013).

Osim prethodno nabrojenih gena odnosno polimorfizama, u literaturi se nailazi i na povezivanje ličnosti s CYP2D6 (engl. *cytochrome P450 2D6*), CYP2C19 (engl. *cytochrome P450 2C19*) genima te funkcionalnim polimorfizmom epidermalnog faktora rasta (EGF, engl. *epidermal growth factor*) (Serretti i sur, 2007). Ebstein (2006) uz navedene navodi još i NET (no-radrenalinski transporter), ADRA2C (engl. *Alpha(2c)-adrenoceptor*), ADRB1 (engl. *b-1 Adrenergic receptor*), AP-2 (engl. *adipocyte Protein 2*), BDNF (engl. *Brain-derived neurotrophic factor*), GABA(A) (engl. *gamma-aminobutyric acid A receptor*), AVPR1a (engl. *Arginine vasopressin receptor 1A*) i HTR2C (engl. *5-hydroxytryptamine receptor 2C*) gene. U svom pregledu Reif i Lesch (2003) spominju i gene triptofan (Trp) i tirozin hidrosilaze (TH), te ističu potrebu za proučavanjem povezanosti ličnosti i polimorfizama dopamin-beta-hidrosilaze (DBH) te nitričnog oksida (NO).

Potrebno je naglasiti da istraživanja često ispituju utjecaje polimorfizama različitih gena i ličnosti tzv. epistazu (npr. Hibino i sur., 2006; Cloninger i sur., 1998). Mnogi istraživači navode da je ispitivanje interakcije gena neophodno budući da je teško očekivati pojedinačni doprinos određenog gena bez zajedničkog djelovanja s ostalim genima. Ebstein (2006) ističe da fenotipski efekt jednog lokusa gena ovisi o genotipu na drugom

lokusu, te da se fenotip određenog genotipa ne može predvidjeti samo zbrajanjem njegovih efekata pojedinačnih lokusa.

Nadalje, Savitz i Ramesar (2004) ističu da se unatoč mnogim pozitivnim rezultatima istraživanja (s malom veličinom učinka) i dalje raspravlja o postojanju utjecaja SERT i DRD4 gena na ličnost. Zuckerman (2003) navodi da se nerijetko dešava da istraživanja ne repliciraju i potvrđuju postojeće rezultate u području molekularne genetike, unatoč dostatnoj statističkoj snazi i metodologiji te kao čest uzrok takvih rezultata ističe populacijske razlike.

Općenito gledajući, istraživanja u području ličnosti i gena su nerijetko nedosljedna i kontradiktorna. Za neke polimorfizme, poput 5-HTTLPR uistinu se dosljedno pronalazi povezanost s anksioznim dimenzijama, dok se kod drugih pronalazi mnoštvo različitih i nedosljednih rezultata. Navedeno, naravno, ne znači da veza ličnosti i gena ne postoji, naprotiv, ona se uistinu često pronalazi. Yu, Wang i Chen (2014) čak prijavljuju patent odnosno model analize povezanosti ličnosti i gena kod dojenčadi od tek 4 mj. Prema njihovu modelu mogu se i kod tako male djece analizirati dimenzije ličnosti na temelju njihovih gena te kao praktičnu implikaciju ističu činjenicu da se na temelju rezultata analize kod djece mogu i planirati pristupi u školovanju i podučavanju itd. Analiza obuhvaća 16 polimorfizama te rezultate dvaju upitnika kojim se procjenjuju osobine dojenčadi.

Potrebno je napomenuti da postoji mnogo faktora koji mogu utjecati na vezu ličnosti i gena, počevši od spola, rase, okolinjskih faktora kao i pitanja same interakcije polimorfizama, stoga je potrebno još mnogo sustavnih istraživanja do pronalaska konkretnih rješenja i primjene rezultata u praksi. Veoma važan faktor koji se pokazao značajnim u pronalasku odnosno nepronalasku značajnih veza između gena i ličnosti jesu korišteni upitnici ličnosti. Nekoliko meta-analiza upućuje na navedeno (Munafo, Clark i Flint, 2005a; Schinka, Bush i Robichaux-Kee-
ne, 2004). Kritizirajući raznoliko korištenje upitnika ličnosti u ispitivanju njene genetske podloge, Van Gestel i Van Broeckhoven (2003) radije predlažu eksperimentalne dimenzije, koje

su drugačije formirane od onih koje se koriste u standardnoj psihodijagnostici, u kontekstu mjerenja ličnosti nego klasično korištenje upitnika.

1.2. Biološke teorije ličnosti

Teoretičari su još od davnih vremena pokušavali dovesti u vezu biologiju i individualne razlike među ljudima. Hipokrat, Galen, Gall i Sheldon bili su među prvim tvorcima tipologija ličnosti, no njihove postavke nisu našle uporište u znanosti.

Jedna od najistaknutijih bioloških teorija ličnosti je Eysenckova teorija. Iako je Eysenck isticao ulogu gena koji, prema njemu, mogu djelovati između ostalog, i na aktivnost neurotransmitera – u okviru svoje teorije nije uklopio ulogu neurotransmitera. Ipak nešto kasnije dovodi u vezu psihoticizam i razinu serotonina, ali neurotransmiteri nisu bili okosnica njegove teorije.

Među autorima teorija koje jesu predlagale i neurotransmitere kao biološku podlogu ličnosti, ističu se Gray, Depue i Collins te Zuckerman i Cloninger (Gray, 1987; Zuckerman i Kuhlman, 2000). Teorije posljednje navedenih dvoje autora bit će detaljnije opisane u sljedećim poglavljima.

Gray (1987) među prvima postavlja tezu da monoamini – serotonin, dopamin, noradrenalin stoje u podlozi biheviornalnih mehanizama poput približavanja, inhibicije i pobudljivosti te ih povezuje s dimenzijama ličnosti. Malo kasnije pridružuju mu se i Cloninger, Depue i Collins te Zuckerman (Zuckerman i Kuhlman, 2000). Naravno, postoje značajne razlike u detaljima hipoteza navedenih autora, od razlika u poimanju koje su to bazične dimenzije ličnosti kao i razlika u pretpostavljenim vezama između dimenzija ličnosti i specifičnih monoamina.