



UPPSALA
UNIVERSITET

Genetiska markörer för aggressivt beteende hos människor

Kagendo Kubai

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2012
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Aggression är ett negativt beteende och påverkas av både gener och omgivning. Många djurstudier har kopplat aggression till det limbiska systemet, eftersom påverkan av neurotransmittorer och hormoner är stor på amygdala, hypothalamus och hippocampus. Kortisol och testosteron är två kända hormoner som ökar aggressionen samtidigt som östrogen hämmar aggressiva tendenser. Neuropeptid Y är en av de vanligaste peptiderna i nervsystemet hos många däggdjur som kan också ökar risken för aggressivt beteende. Neurotransmittorer som också är kända för att öka aggressivitet är dopamin och noradrenalin medan serotonin och GABA är kända att reducera aggression. Serotonin är speciellt då det inte bara agerar som signalsubstans, utan hämmar även funktioner hos testosteron.

De flesta neurotransmittersystem påverkas till viss del av allelvariationer, vilka i sin tur kan kopplas olika till både ökad aggressivitet och självmordbenägenhet. Men eftersom gener i allmänhet också är beroende av varandra för att fungera kan man anta att fler gener är inblandade i regleringen av aggression. Till exempel har man upptäckt *MMP-9* genen, som påverkar många av hjärnans funktioner och tros vara inblandad i olika typer av aggressivt beteende. Även genen för *MAO-A*-receptorn, som påverkar serotoninivåerna i hjärnan har en viktig roll vid dessa typer av beteenden.

Inledning

Från ett evolutionärt perspektiv kan aggression betraktas som ett fördelaktigt beteende vid till exempel sökande efter föda, parningskonkurrens, försvarande av revir och avkomma och upprätthålla en social status, men även för att skydda sig själv mot predatorer. Under 90-talet började forskare undersöka aggression och andra defensiva beteenden hos gnagare. Dessa studier ledde till antagandet att aggressivt beteende kan förklaras av genetiska mekanismer och processer (Karl *et al.* 2004, Popova *et al.* 1993).

Generellt anses aggression vara ett beteende som huvudsakligen uttrycks i ökad våldsamhet. Aggressiva tendenser är en typ av känslomässigt tillstånd som kan kännetecknas av intensiv ilska eller irritation (Robinson & Wilkowski 2010). Som många andra känslor och mänskliga beteenden är aggression ofta en respons på en känslomässig provokation. Patologiska former av aggression förekommer endast om individen saknar kapacitet att kontrollera sina känslor eller reaktioner vilket kan leda till att den skadar sig själva eller andra (Siever 2008). Aggressivt beteende hos människor delas in i två huvudtyper; proaktiv och reaktiv aggression. Proaktiv aggression kan kopplas till mer avsiktliga handlingar och mindre till emotionella reaktioner. Den andra typen, reaktiv aggression beror mer på överkänslighet och kan initieras av t.ex. negativa känslor, dåliga livserfarenheter, ilska eller ångest. Uttryck av reaktiv aggression påverkas till stor del av miljö och omgivning. Proaktiv aggression däremot, är mindre beroende av miljö och definieras många gånger som mer kall, planerad och något som individen kan använda som ett instrument för att uppnå något annat (Konstantin *et al.* 2012, Robinson & Wilkowski 2010).

Under de senaste åren har man undersökt idén om att aggression inte bara är ett beteende riktat mot andra, utan att aggression också har en inre komplexitet där självmordstankar kan förekomma. Det är ett komplex mänskligt personlighetsdrag som beror på både ärftliga och miljömässiga faktorer (Manuck *et al.* 1999). Aggression regleras av ett av hjärnans mest konserverade områden där känslor hanteras - det limbiska systemet. Det består av olika

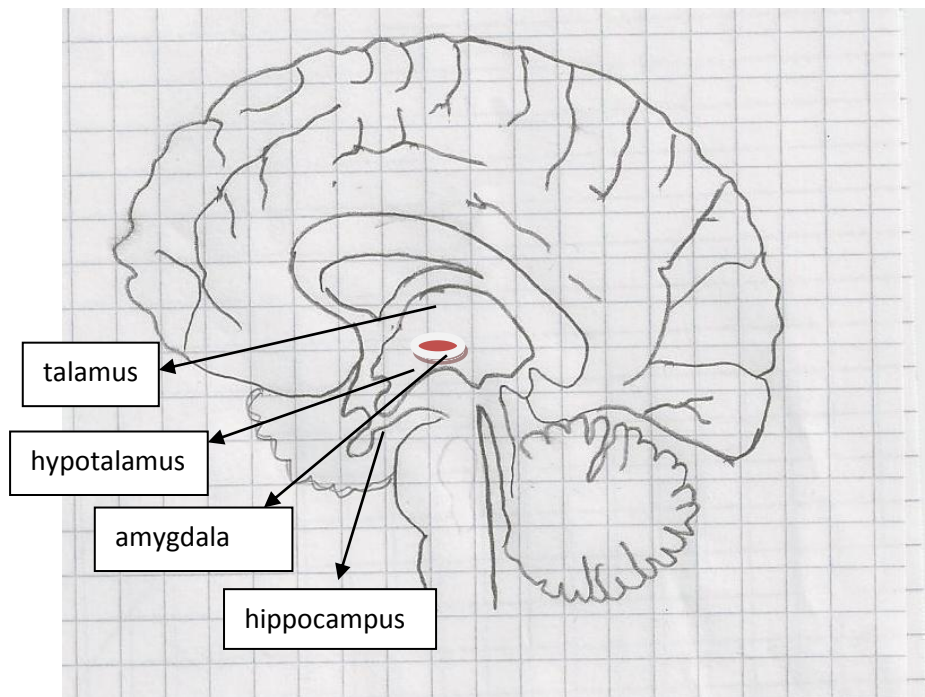
kärnor, huvudsakligen amygdala och hippocampus (Purves *et al* 2011). Ökad risk för aggression kan även förknippas med olika sjukdomar och störningar såsom Alzheimers, alkohol- och narkotikamissbruk fast även kronisk stress (Vasilyev 2011). Vid psykologiska och neurologiska störningar tenderar patienter att visa alla typer av aggression. Detta medför att onormal aggression uppfattas som ett symptom snarare än en sjukdom då skillnaderna mellan de onormala och de normala formerna av aggression är otydliga (Haller & Kruk 2006).

Sannolikheten att aggression och andra temperamentsfulla och impulsiva beteenden orsakas av genetiska faktorer är hög, cirka 50 % enligt vissa tvillingsstudier. Andra tvilling- och adoptionsstudier har visat att genetiskt orsakad aggression även kan fortskrida kontinuerligt från barndomen till vuxenlivet (Vasilyev 2011). Ett välkänt faktum är att könshormoner reglerar flera funktioner inklusive de sekundära sexuella egenskaperna som medföljer beteendeförändring under puberteten (Nomura *et al.* 2002). Därför är samspelet mellan neurotransmittersystemen och det endokrina systemet viktigt eftersom det antingen kan öka eller minska risken för onormala aggressiva tendenser.

I den här uppsatsen har jag valt att undersöka mekanismerna och generna som kan påverka aggression, främst de gener som är förknippade med transmittorsubstanser och det endokrina systemet. Hur fungerar dessa i hjärnan för att öka eller minska aggression? Kan alla människor utveckla onormala aggressiva beteenden? Beror aggression bara på genetiska faktorer eller har även miljön en betydande inverkan?

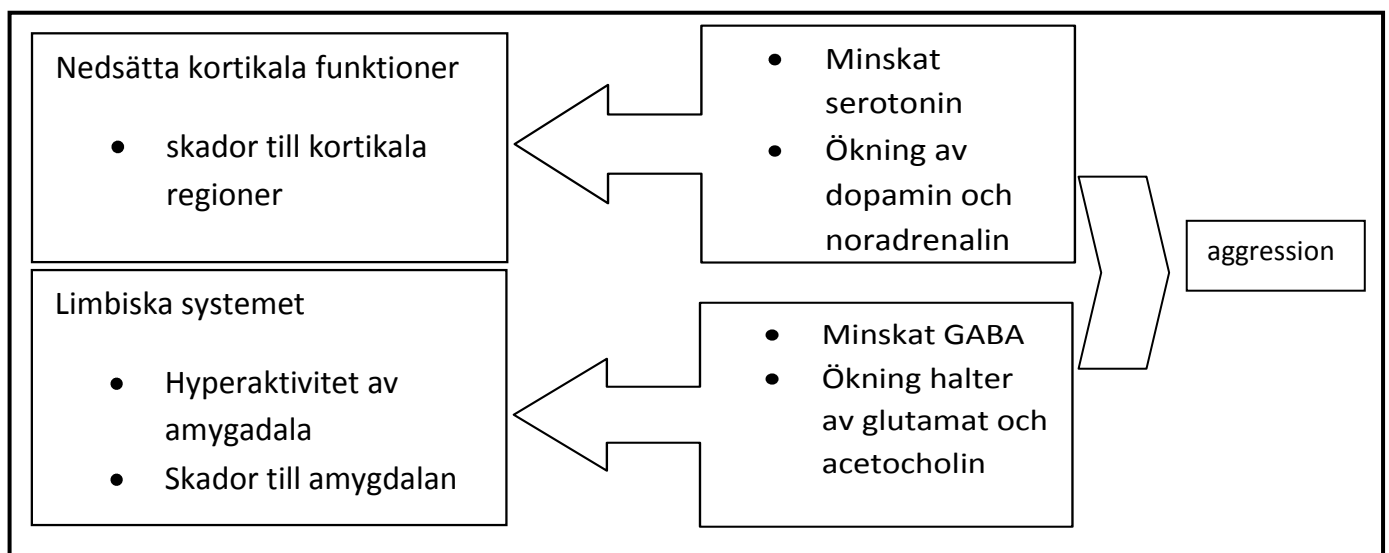
Det limbiska systemet – från amygdala till hypotalamus

Centrum för mänskliga känslor ligger i det limbiska systemet som i sin tur styr hjärnans belöningssystem. Det består bland annat av amygdala, delar i hjärnbarken, talamus, hypotalamus och hippocampus. Själva amygdala är en samling kärnor som ligger djupt i frambleden av den temporala loben och har en central roll i emotionella processer. Talamus och hippocampus fungerar istället som kopplingsstationer för inkommande sensoriska signaler (Gregg & Siegel 2000).



Figur 1. Det limbiska systemet med de viktigaste komponenter. (Omritad av Purves *et al.* 2012)

Impulsiv aggression kan kopplas till signaleringen mellan det limbiska system och andra hjärndelar som till exempel framhjärnan. Om den här signaleringen, mellan kontrollcentralerna i framhjärnan och det reglerande centra i limbiska systemet, inte fungerar som den ska kunna det resultera i onormal impulsiv aggression. Det limbiska systemet, speciellt amygdala, lagrar också tidigare känslomässiga upplevelser och erfarenheter. Sensorisk bearbetning sker då information från de visuella och auditiva regionerna integreras med information från frontala, temporala och parietala cortex (Siever 2008).



Figur 2. Diagrammet ovan illustrerar de korrelerade faktorer mellan signalsubstanser och onormala hjärnfunktioner. i samtliga fall leder det till en ökning av aggressiva dispositioner. (Omritad av Siever 2008).

Hyperaktivitet av det limbiska systemet beror vanligtvis på inverkan av olika signalsubstanser (se figur 2). Studier har visat att kognitiv nedsättning, onormala hjärnfunktioner samt dysfunktioner i neurotransmittersystem kan bero på skador eller obalans i dessa regioner. I studier som gjorts på kriminella med hjärnskador, speciellt individer med skador på de frontala och temporala loberna, har man kunnat koppla dessa skador till ett ökat våldsamt beteenden (Haller & Kruk 2006). De har även visat att om länken mellan de limbiska strukturerna och det prefrontala kontrollsystemet kapas, kan det leda till ett ökat våldsamt beteende. Samma sak har setts hos psykiskt sjuka patienter efter negativ stimulering (Siever 2008).

Neurotransmittersystem – BIS- och BAS-systemet

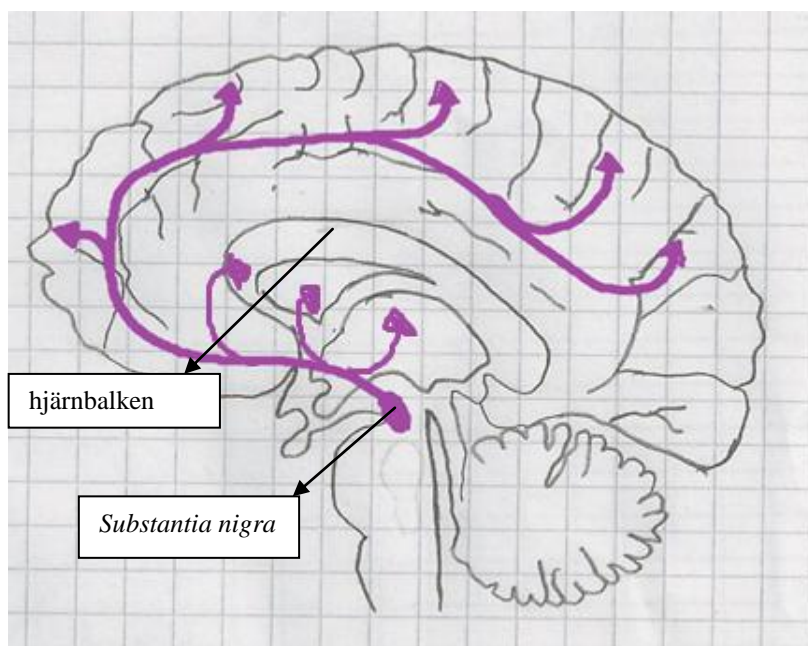
Många av de neurotransmittorer som påverkar människors beteende kategoriseras som biogena aminer, vilka består av tre katekoliner – dopamin (DA), noradrenalin (NA) och adrenalin. Andra aminer är gammaaminosmörtsyra (GABA), histamin (HIS) och serotonin (5HT). Ursprungämnet för alla katekoliner är aminosyran tyrosin (Purves *et al.* 2012). Neurotransmittorererna samarbetar på två sätt, nämligen via ett beteende hämningssystem (BIS) och ett beteende aktiveringssystem (BAS). BIS-systemet är associerat mest med NA- och 5-HT-nivåer medan BAS-systemet är förknippad med DA-halter. Risken för aggressivitet och andra antisociala benägenheter baseras på hur dessa system samspelar med varandra, där risken ökar om BIS-system misslyckas med att kontrollera BAS-systemet (Vasilyev 2011).

En annan substans som påverkar halter av neurotransmittorererna är det degraderande enzymet, monoaminoxidas (MAO). MAO finns i två former; MAO-A och MAO-B. MAO-A hittas framförallt i blodplättar och anses vara en biologisk länk till aggressiva personlighetsdrag och psykopati. Låga MAO-aktiviteter tycks öka risken för impulsivitet samt alkohol- och narkotikamissbruk (Merenäkk *et al.* 2003).

Dopaminsystemet

Hur dopamin påverkar aggression studeras främst på två sätt: (1) genom neurobiologiska experiment på djur och (2) genom farmakologiska och kliniska behandlingar på patienter (Guo *et al.* 2007). Dopamin påverkar flera olika hjärnfunktioner, ett exempel är att den underlättar och modulerar frivilliga rörelser (Purves *et al.* 2011). Eventuella ändringar i systemet kan ha drastiska konsekvenser, både fysiologiska och beteendemässiga. Till exempel kan en minskning i dopaminhalter leda till svårigheter att initiera rörelser som hos Parkinsonpatienter (Purves *et al.* 2012). Dopaminsystemet består av receptorfamiljerna (DRD), dopamintransportören (DAT1), samt dopamins nedbrytningsenzymer (MAO och katekol-O-metyltransferas (COMT)). Generna för de dopaminerga receptorerna D2 (DRD2) och D4 (DRD4), dopamintransportören (DAT1) och MAO är de som har studerats mest vid studier av aggressivt beteende (Beaver 2007, Orelund 2004).

Dopamin tillverkas i *substantia nigra* (se figur 3) och hittas överallt i hjärnan, men är mest koncentrerad kring hjärnbalken (*corpus striatum*). Dopamin bildas från tyrosin via två enzymatiska reaktioner som katalyseras av tyrosinhydroxylas och dihydroxyfenylalanin (DOPA). Efter syntesen laddas dopamin in i vesiklar innan den frisläpps för synaptisk signalering. En stor del av dopaminet tas upp igen från synapsen av dopamintransportproteinet DAT för att brytas ner intracellulärt. Nedbrytningen utförs av två enzymer – MAO och COMT (Purves *et al.* 2011).



Figur 3. Dopamin produceras mest i *substantia nigra* och fördelas först till hjärnbalken (*corpus striatum*) innan det skickas vidare till andra hjärndelar via dopaminerga nervbanor. (Omritad efter Purves *et al.* 2012)

Hela dopaminreceptorfamiljen tillhör G-proteinkopplade receptorer (GPCR) – en grupp av receptorerna, som består av 7 subenheter som går igenom membranet, som är kopplade till ett guanosintrifosfat protein. Det i sin tur initierar en signaltransduktion när hela receptorn aktiveras (Purves *et al.* 2011). DRD består huvudsakligen av två receptorfamiljklasser D1 och D2, där D1 består av subklasserna, D1 och D5. D2 har subklasserna D2, D3 och D4 (Konstantin *et al.* 2012, Vasilyev 2011). Receptorerna i D1-familjen kodas av generna *DRD1* och *DRD5*. Vid aktiveringen av D1-receptorerna ökar mängden adenylylcyklas i cellen. Receptorerna i subklasserna i D2-familjen, som kodas av *DRD2*, *DRD3* respektive *DRD4*, orsakar å andra sidan en inhibering av adenylylcyklas vid aktivering (Konstantin *et al.* 2012).

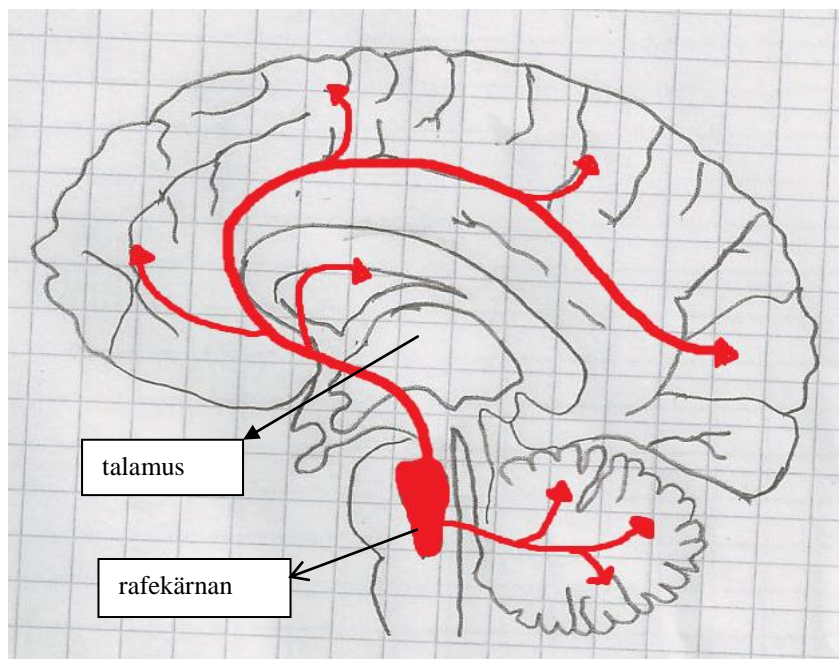
Framförallt är en genetisk avvikelse på *DRD2*-receptorgenen mest betydelsefull vid forskning eftersom det är målet för farmakologisk behandling (Zai *et al.* 2012). *DRD2*-receptorer hittas i stora mängder i det limbiska systemet och har en viktig roll i det centrala nervsystemet. Själva genen sitter på kromosom 11 och har två allelvarianter - *A1* och *A2*. Genotyp *A1* leder till en lägre mängd av dopamin D2-receptor i hjärnan i jämförelse med *A2*-allelen. *A2*-allelen har identifieras med ökad aggression hos kriminella ungdomar (Beaver *et al.* 2007, Guo *et al.* 2007).

DRD4-receptorgenen är även den, lokaliserad på kromosom 11 och kodar för dopaminreceptorn D4 som även finns i de hjärndelar som hanterar känslor och kognitiva funktioner. Såsom andra gener i systemet, reglerar *DRD4* uppmärksamhet, motivation och har nyligen blivit kopplad till extremt äventyrliga beteenden (sensation-seeking). En allelvariant av *DRD4* består av 7 tandemupprepningar och är särskilt intressant eftersom den underlättar intracellulära responser på dopamin. Denna allelvariant kodar också för ytterligare en postsynaptisk receptor som är mycket mer känslig för dopamin (Beaver *et al.* 2007).

Dopaminsystemets påverkan på aggressivitet har i stor utsträckning blivit undersökt i samband med beteendestörningar. Dessa studier har utförts både på barn och alkohol- och drogmisbrukare. Ett känt faktum är att höga nivåer av extracellulärt dopamin bidrar till aggression (Zai *et al.* 2012). På grund av detta är genetiska variationer på dopamintransportproteinet (DAT) viktigt inom beteendeforskning. DAT är ett membranprotein som reducerar dopamin neurotransmissionsaktiviteten genom att återta dopamin från synapsen. Den humana dopamintransportörigen som kartlagts på kromosom 5 har många allelvarianter med varierande genuttryck. Dessa allelvarianter kan ha upp till 10 repetitioner som är ungefär 40 baspar långa i transkriberingsregionerna. Detta kan leda till ett överuttryck av *DAT*-genen och slutligen påverka hela dopaminsystemet. Bland barn i åldrarna 4-7 tror man därför att DAT inte bara associeras med uppkomsten av ADHD, utan även tidiga tendenser för brottslighet bland ungdomar (Guo *et al.* 2007).

Serotoninsystemet

Serotonin i hjärnan är relaterad till sociala beteenden såsom att söka föda, sex och depression. Serotonin tillverkas i rafekärnor i hjärnstammen (se figur 4) och har en inverkan på dygnsrytmen d.v.s. reglering av sömn och vakenhet (Purves *et al.* 2012). Själva systemet består av cirka 15 olika pre-och postsynaptiska receptorer, ett enzym som tillverkar serotonin från tryptofan (tryptofanhydroxylas (TPH)), transportörer (SERT), transportvesiklar (VMAT) samt ett degraderingsenzym MAO-A. (Purves *et al.* 2012, Oreland 2004).



Figur 4. Bilden ovan visar hur serotonin härstammar från rafekärnorna och sprider sig överallt i hjärnan via serotonerga nervbanor och påverkar bl.a. talamus. (Omritad av Purves *et al.* 2012).

Under kliniska studier mäter man halten av 5-hydroxiindolättiksyra (5-HIAA), en metabolit till serotonin, i urinen för att bestämma kroppens serotoninhalt. Några djurstudier tyder på en omvänd korrelation mellan 5-HIAA-halten och aggressivt beteende. Men data från studier utförda på människor och primater visar att serotoninbrist är den mest sannolika orsaken för aggressiv impulsivitet hos vissa individer i förhållande till andra individer med normala former av aggression (Centenaro *et al.* 2008).

Enzymet tryptofanhydroxylas (TPH) är involverad i syntesen av serotonin genom att omvandla aminosyran tryptofan till 5-hydroxytryptofan som i sin tur dekarboxyleras till serotonin. *TPH*-genen sitter på kromosom 11 och består av 11 exoner, en promotor och ett initieringstranskriberingsområde. Hittills har man hittat två allelvarianter: *TPH1* och *TPH2* (Vasilyev 2011). Ytterligare studier tyder på ett samband mellan allelvarianterna och självmordbenägenhet, där enstaka nukleotidvarianter på båda allelerna antas påverka de transkriberingsfaktorer som reglerar THPs genuttryck (Hennig *et al.* 2005).

Varianterna för *TPH1* som har hittats, inkluderar *TPH*L* (lower) och *TPH*U* (upper). Det har föreslagits att individer med *U*-allelvarianten i förhållande till *L/L*-homozygoter, har varierande respons till serotonin i cerebrospinalvätskan (CSF) (Manuck *et al.* 1999). Flera studier har visat att *TPH*L*-homozygota bärare har en större sannolikhet för impulsiv aggression (Neilsen *et al.* 1998, Hennig *et al.* 2005, Vasilyev 2011), medan bärare av *U*-allelen anses vara mer fientliga (Vasilyev 2011). Inga genetiska varianter på *TPH2* (som är lokaliserad på kromosom 12) har hittills upptäckts (Vasilyev 2011).

Ett stort antal av serotonin receptorer är metabotropiska. När en receptor är metabotropisk, innebär det att den inte kan aktiveras av sig själv utan använder sig av en närliggande jon- eller ligandbindande kanal (Purves *et al.* 2012). Endast en sort av 5-HT-receptorer är jonaktiverande, nämligen serotonin -3-receptorn. Serotonin -3-receptorn används för excitatoriska postsynaptiska responser (Adayev *et al.* 2005). De metabotropiska receptorerna tros vara inblandade i känslocentrat eftersom de är vanliga mål för många antipsykotiska läkemedel (Purves *et al.* 2012). Nyupptäckta farmakologiska medel har visat sig hämma aggression bättre än antipsykotiska läkemedel gällande vissa serotoninreceptorer (liksom 5-HT1A och 5-HT1B) (Centenaro *et al.* 2008).

Enligt forskningsexperiment på möss är receptorn 5-HT1A en av de viktigaste i regleringsmekanismerna i hela serotoninssystemet. Den hittas presynaptiskt som en autoreceptor på nervcellskroppar och dendriter av serotonerga neuroner. Därefter påträffas de post-synaptiskt på icke-serotonerga neuroner som tar emot serotonin från de olika kortikolimbiska regionerna. I enlighet med dokumenterade primatstudier är ärftliga variationer av cerebrospinalvätskans 5-HIAA-koncentrationer, sammankopplade med aggressivitet och låg social tillhörighet (Manuck *et al.* 1999). Aktivering av 5-HT1A-autoreceptorn har en hämmande effekt på dessa neuroner i rafejärnor och verkar därmed bidra till aggressiva tendenser hos vissa individer (Caramaschi *et al.* 2007).

5-HTR2A är en annan receptor som hittas överallt i kroppens perifera vävnader samt i hjärndelar där kognitiva funktioner inträffar. Högre densitet av 5-HTR2A i framhjärnan ger en överdriven respons för lägre serotoninmängd. Detta innebär att högre 5-HTR2A-mängder kan öka risken för aggression med avseende på ett ökat genuttryck av *T/T*- homozygoter. *T*-allelen är en variant som starkt förknippas med sporadisk endogenpsykos. Både 5-*HTR1A* och 5-*HTR2A* generna, som sitter på kromosom 5 respektive 13, används även som genetiska markörer för självmordsbenägenhet (Alda & Hrdina 2000, Vasilyev 2011).

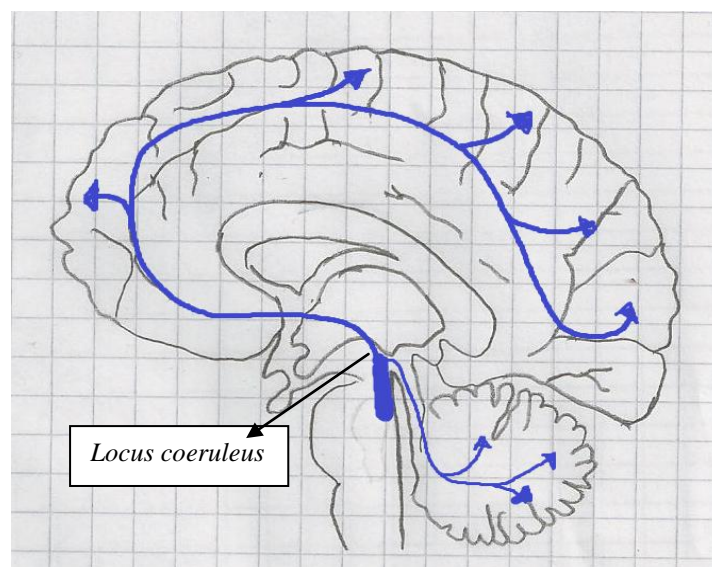
5-HTR1B-receptorer existerar även de, både som en presynaptisk- och en autoreceptor som inhiberar frisättningen av serotonin från nervändarna (Caramaschi *et al.* 2007). Dessutom fungerar den som en heteroreceptor som modulerar icke-serotonerga neuroner. Själva genen sitter på kromosom 6 och saknar introner men har två allelvarianter. En av dessa allelvarianter

påverkar genuttrycksnivån samt densiteten av vissa presynaptiska neuroner. Musens 5-*HTR1B*-gen är homolog med den humana 5-*HTR1B*-genen och transgena möss som saknar denna gen, tenderar att vara impulsivt aggressiva (New *et al.* 2001).

Promotorregionen för serotonintransportörge-nen (5-*HTTLPR*) har ansetts funktionellt biallelisk, dvs. regionen har två alleltyper, *L* och *S*. Transkriberingen av dessa alleler leder till skillnader i 5-*HTTmRNA*-längder, mängd protein och serotoninaktivitet i lymfoblastceller, blodplättar och hjärnceller. När det gäller funktion, leder *S*-allelen till lägre uttryck av 5-*HTTmRNA* samt lägre uttryck av serotonintransportörproteinet. Däremot har *L*-allelen förknippats med högre nivåer av 5-HTT i *in vivo* studier (Hu *et al.* 2006). En stark korrelation mellan ett lågt genuttryck av serotonintransportörprotein och aggression har observerats. Dessutom verkar *S*-allelen vara dominerande hos självmordsbenägna individer enligt andra observationer, vilket har lett till en gruppering av *SS* och *SL*-genotyper i många, men inte alla sammanhang. IIskan är förmodligen lägre hos *SS*-homozygota individer i jämförelse med dem med *SL* eller *LL* (Hu *et al.* 2006). Individerna med *L*-allelen tycks vara mer aggressiva och saknar förmodligen kapacitet att kontrollera sin aggression (Vasilyev 2011).

Noradrenalinsystemet

Noradrenalin tillverkas i *locus coeruleus*, en hjärnstamkärna som skickar neurotransmittorn Noradrenalin diffust till bl.a. olika delar i framhjärnan (se figur 5) (Purves *et al.* 2011). Vissa studier betonar att aktiveringmekanismen av noradrenalinreceptorer i hjärnan kan bidra till aggression. Experiment på gnagare har visat att aktivering av alfa-2-adrenerga receptorer i främre mediala hypotalamus underlättar framkallning av defensiva beteenden. Appliceras denna princip på människor, är aggressiva egenskaper bland amfetaminmissbrukare framkallande av amfetaminets inverkan på de alfa-2-adrenerga receptorerna (Gregg & Siegel 2000).



Figur 5. Bilden visar var noradrenalin produceras (*locus coeruleus*) och hur transmittorsubstansen fördelas runt om i hjärnan via noradrenalin-nervbanor. (Omritad av Purves *et al.* 2012).

Neuropeptid Y-systemet

NPY (neuropeptid Y) är en av de vanligaste peptiderna i nervsystemet hos många däggdjur. NPY anses vara avgörande för regleringen av aptit, tillväxt och reproduktion när det finns

tillgång på mat samt för att spara energi när åtkomsten av föda är begränsad (Karl *et al.* 2004). Under de senaste åren har många studier fokuserat på vilken effekt NPY har på beteende hos möss, gällande bland annat territoriell aggression. NPY uttrycks i många områden av hjärnan; hjärnbarken, hippokampus, *septum pellucidum* (yta av nervceller som avskiljer de laterala ventriklarna från övriga delar av hjärnan) och hjärnstammen. Systemet påverkar även dygnsrytmen, den gastrointestinala rörligheten, minne och blodtryck. NPY fungerar även vid känsloreglering i luktloben, prefrontala cortex, amygdala, mediala hypotalamus och andra delar av mitthjärnan (Karl *et al.* 2004).

NPY aktiverar en rad olika G-proteinkopplade receptorer, som benämns Y1, Y2, Y3, Y4, Y5 och Y6 (Karl & Herzog 2007, Kishi *et al.* 2005). Forskning på möss har visat att Y2 receptorn är förknippad med ångestbeteende men att det är Y1 som styr ångestdämpande åtgärder. En icke fungerande Y1-signalering kan resultera i överaktivering av NPY-systemet och öka risken för aggressivt beteende och ångestbeteende (Karl *et al.* 2004, Yusufumi *et al.* 1987). Dessutom förknippas NPY med produktion och frisättning av andra signalsubstanser, som till exempel 5-HT. NPY kan hämma 5-HT_{1A}-receptorn i rafe kärnan via Y2-receptorn, men även en motvänd reglering är möjlig: 5-HT-systemet kan påverka frisättningen av NPY i hypotalamus såväl som i amygdala (Karl *et al.* 2004).

Neurosteroider och GABA_A-receptorn

Neurosteroider syntetiseras från kolesterol eller steroida prekursorer (föregångare till den slutgiltiga strukturen) i det centrala och perifera nervsystemet, främst i myeliniserande gliaceller. Bland de mest kända neurosteroiderna finns bl.a. progetseron som kan verka allosteriskt (binder till en annan del av receptorn än det aktiva sätet, och modulerar receptorns aktivitet) på några neurotransmittorreceptorer. Vissa studier stöder teorin om att neurosteroiderna påverkar beteende. Man har även funnit att deras koncentrationer varierar i olika delar av hjärnan beroende på miljö och beteendemässiga omständigheter, som stress till exempel. Andra funktioner som neurosteroiderna har i det centrala nervsystemet inkluderar minnesinläring i hippokampus, vilket har observerats hos äldre råttor (Baulieu 1998).

Gamma-aminosmörtsyra, eller GABA som det ofta förkortas, är en av de mest betydelsefulla neurotransmittorerna i människokroppen. Prekursorn (mellansteg i produktionen) till GABA är glukos, som först metaboliseras till glutamat via olika enzymatiska processer. GABA anses ofta vara en hämmande neurotransmittor, eftersom den framförallt återfinns vid hämmande synapsaktiviteter både i hjärnan och i ryggmärgen. Vid synapser där signalering sker med GABA återfinns tre typer av postsynaptiska receptorer: GABA_A, GABA_B och GABA_C. GABA_A och GABA_C är jonotropa receptorer som agerar som jonkanaler åt Cl⁻-joner medan GABA_B är en G-proteinkopplad receptor (Purves *et al.* 2012). Direkt stimulering av GABA_A-receptorer dämpar aggression i allmänhet, men ett antal studier visar även att neurosteroider kan fungera som allosteriska modulatorer till GABA_A-receptorn. Det har visat sig i olika tester att dessa neurosteroiders aktivitet leder till en ökad aggressivitet. GABA_A-receptorer är heteropentameriska strukturer (består av fem separata proteiner), och bildas av subenheter som åtminstone kommer från 7 olika proteinfamiljer. Sammansättningen av dessa subenheter är viktig eftersom enstaka strukturella ändringar kan påverka receptorns känslighet. Receptorerna är inte bara mottagliga för GABA utan även exogena (utifrån kommande) substanser som till exempel alkohol (Miczek *et al.* 2003).

Monoaminoxidas-A och B (MAO-A, MAO-B)

Det har visat sig att MAO-A är delaktig i framkallandet av aggression. MAO-A är ett flavininnehållande enzym som katalyserar nedbrytningen av serotonin, dopamin och noradrenalin (Orelund 2004). Både MAO-A och det snarlika enzymet MAO-B har båda strukturer som konserverats genom evolutionen, på grund av enzymernas viktiga funktioner. Bägge enzymerna återfinns i cellens mitokondrier. De är mycket lika, ca 70 % av aminosyrasekvenserna överensstämmer och de har relativt lika storlek (MAO-A innehåller 529 aminosyror medan MAO-B innehåller 526) (Shih 2007, Cases *et al.* 1995). Studier har visat att möss utan en fungerande MAO-A-gen är mer aggressiva än mössen i kontrollgruppen, och samma effekt kan även ses hos människor med en punktmutation i MAO-A-genen (Cases *et al.* 1995).

MAO-A-genen har fyra allelspecifika varianter där tre av dem endast finns i promotorområdet (Shih 2007). I en del studier har genens polymorfiska former associerats med bl. a. panikångest hos kvinnor (Deckert *et al.* 1999), psykiska utvecklingsstörningar (Cases *et al.* 1995) och antisociala betingelser hos manliga alkoholister (Samochowiec *et al.* 1999). Så vitt vi vet finns det dock en med CA nukleotidupprepning som inte har något samband med aggression hos ungdomar (Manuck *et al.* 2000).

Termineringsmutationer på MAO-A-genen, vilka är väldigt sällsynta, har upptäckts hos flera män i en holländsk familj. Dessa mutationer har troligtvis orsakat deras impulsiva och aggressiva beteende (Manuck *et al.* 2000). Denna genetiska defekt härrör från ett specifikt lokus på X-kromosomen (Brunner *et al.* 1993). Genom en punktmutation på MAO-A genen upphävs hela MAO-As enzymatiska aktivitet vilket leder till en kraftig inverkan på 5-HT halterna. Då kvinnor har två X-kromosomer, försvårar det upptäckten av en låg enzymaktivitet hos dem även om det finns en risk att de är bärare av mutationen (Cases *et al.* 1995).

Matrixmetalloprotein-9 (MMP-9)

Neurotransmittorer har en central roll i limbiska systemet, men det finns även andra ämnen som kan påverka det här systemet. Det är främst ämnen som kan passera blod-hjärnbarriären. Blod-hjärnbarriären består av mycket tätt sammanfogade kapillärväggar i hjärnans blodkärl som förhindrar diffusioner av toxiska substanser till hjärnvävnaden (Purves *et al.* 2012). Ett bra exempel på ett av dessa ämnen är matrixmetalloprotein-9 (MMP-9). Den tillhör en familj som är involverad i många funktioner såsom nedbrytningen av extracellulär matrix, reproduktion och vävnadsombildning. De flesta MMP-proteiner utsöndras inaktiva och aktiveras först när de klyvs av andra extracellulära proteinaser (Nagase & Woessner 1999). Den mest kända uppgiften hos MMP-9 är att den skapar en neuroinflammatorisk reaktion vid vävnadsskada. Den reglerar även frisättningen av dopamin och receptorsignaleringen i hjärnan. Av de många studerade MMP-9 genvarianterna, har A-allelen förknippats med personlighetsdrag. Vid studier av män och kvinnor upptäckte man att A-allelen var kopplad till inhibering av aggression. Emellertid visade det sig att A-allelen hos män kan öka risken för extrem irritabilitet och verbala aggressionsangrepp (Suchankova *et al.* 2012).

Det endokrina systemet

Hormonernas betydelse för aggression

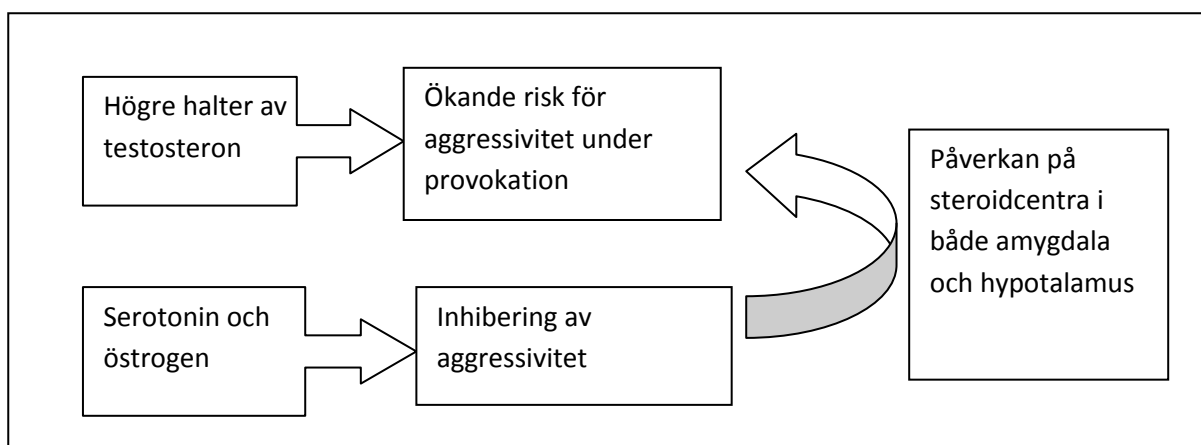
Generellt tenderar män att vara mer aggressiva än kvinnor, vilket har fått forskarna att undersöka den eventuella kopplingen mellan kroppens hormonnivåer och antisociala

beteenden (Konstantin 2012). Den så kallade "manliga syndrom hypotesen" postulerades av Wilson och Daly (1985) och innebär att aggressivt beteende hos unga män kan förstärkas av höga testosteronsnivåer, speciellt under puberteten. Experiment tyder på att högre testosteronhalter ger ett lättirriterat och aggressivt sinne, jämfört med lägre halter. Denna ökning av aggressivt beteende visar sig också hos individer som behandlas med testosteron. Det har även visat sig att testosteron inte bara utövar sin funktion på sina egna receptorer utan även på receptorer för östrogen (Nomura *et al.* 2002).

Utsöndring och reglering av hormonerna testosteron och östrogen sker huvudsakligen genom två vägar: genom hypotalamus-hypofys-gonad förbindelsen (HPG) och via hypotalamus-hypofys-binjurar förbindelsen (HPA) (Erno *et al.* 2008). HPA-förbindelsen aktiveras främst under stress och påverkar det sympatiska systemet (fight or flight response) genom en ökad produktion av glukokortikoider och kortisol (Hill *et al.* 2008), medan HPG-förbindelsen påverkar produktionen av testosteron (Terburg *et al.* 2009). Det har visat sig att balansen mellan testosteron och kortisolhalten är viktiga för aggressivt beteende, eftersom båda binder till steroidreceptorer i amygdala. Dessutom stimulerar dessa hormoner genuttrycket av CRH (corticotropin releasing hormone), där en högre kvot mellan testosteron och kortisol leder till en ökad aggressivitet (Terburg *et al.* 2009).

Hos människor finns två typer av östrogenreceptorgener: *ESR1* och *ESR2* (estrogen receptor 1 och 2) som kodar för receptorerna ER- α respektive ER- β (estrogen receptor alfa och beta). Receptorerna har skilda funktionella roller i CNS (centrala nervsystemet) dock är det fortfarande något oklart vilken funktion ER- β har i CNS. Forskning på möss har visat att eventuella aggressiva tendenser signifikant minskar i ER- α knockoutmöss, dock endast hos hanar. Man har även sett att aggressionen ökar dramatiskt hos ER- β knockoutmöss. Andra forskningsresultat tyder på att aktivering av ER- β via östrogen möjligtvis kan påverka aggressiviteten genom att påverka serotoninproducerande nervceller i mitthjärnan.

Hypotalamiska ER- α receptorer har i studier på möss visat sig kunna inducera aggressiva beteenden (Nomura *et al.* 2002). *ESR1*-genen återfinns på kromosom 6 och existerar i många olika former. Denna polymorfism har visat sig vara förknippade med andra mänskliga impulsiva benägenheter, och en av varianterna består av långa TA-sekvensuppreppningar och har associerats med lättretligt beteende (Comings *et al.* 2000).



Figur 6. En schematisk sammanfattning av hur serotonin och östrogen fungerar inhiberande till testosteronsystemets effekter.

Receptorgenen för androgena hormoner

Androgensignaleringssubstanser (manliga könshormoner) har en anabol (uppbyggande) påverkan på kroppen. De kan inverka på neurobiologiska processer, som i sin tur berör individens beteende. Detta är en av anledningarna till att anabola steroider som används vid muskelbyggande, kan orsaka beteendestörningar (Rajender *et al.* 2008). Androgenerna förmedlar sin verkan genom att binda till androgenreceptorer (AR) (Hill *et al.* 2008). AR-genen hittas på X-kromosomen och återfinns i två genvarianter, vilka består av två stycken repetitiva nukleotidsekvenstripletter, nämligen CAG och GGN. Genen kodar för proteinerna polyglutamin och polyglycin. CAG har ett sekvensupprepningsmotiv bestående av 8-35 upprepningar medan GGN har ett upprepningsmotiv som består av 10-30 upprepningar (Rajender *et al.* 2008).

Trots att konkreta bevis saknas, visar några studier ett samband mellan AR-alleler och CAG-repetitiva sekvenser. Då transkriptionsaktiviteten av AR-genen är hög verkar CAG-repetitionsmotivet vara kortare. CAG-repetitionssekvenser har därför studerats i koppling till kriminellt beteende, med speciellt fokus på våldtäktsmän. Troligtvis är miljön (till exempel uppväxtmiljön) viktig för uppkomsten av sådant beteende. Studier på senare tid har även funnit ett samspel mellan CAG-repetitions längden och testosteronhalten, som i sin tur kan påverka benägenheten att begå brottsliga handlingar (Rajender *et al.* 2008).

Diskussion

Definitionsmässigt anses onormal aggression hos människor vara ett symptom snarare än en sjukdom. Med andra ord är den onormala aggressionen ett resultat av andra problem såsom psykiatriska sjukdomar, skador på det limbiska systemet samt dysfunktion i neurotransmittorsystemet. När det gäller psykologiska och neurologiska störningar tenderar patienterna att visa flera typer av aggression, och därför är det svårt att finna en tydlig skillnad mellan de onormala formerna och de normala formerna av aggression (Haller & Kruk 2006).

Aggression associerad med hjärnmekanismer beror inte bara på det limbiska systemet, utan kan även framkallas av skador i hjärnan, speciellt defekter på de frontala och temporala loberna. Onormalt våldsamt beteende hos kriminella visade sig i studier vara resultatet av hjärnskador (Haller & Kruk 2006). När onormala beteenden tidigare har studerats har man fokuserat mest på hjärnskador i septum, mediala accumbenskärnan och hypotalamus. Det har dock visat sig att aggression inte bara är en följd av skador på hjärnan utan även kan bero på en obalans mellan stimuli och respons, d.v.s. en liten provokation kan leda till en extrem reaktion. Det här visas tydligt hos patienter som lider av neurologiska sjukdomar såsom Alzheimers, som orsakas av problem i de basala ganglierna. Det återstår fortfarande att bevisa om dessa sjukdomar framkallar aggression eller bara ökar nivåerna (Haller & Kruk 2006). Påståendet att aggression är ett direkt resultat av obalans i neurotransmittorsystemen behöver förtydligas mer. Många av signalsubstansernas funktioner i BIS- och BAS-systemen påverkas av neuropeptider liksom NPY, men till vilken utsträckning vet man inte säkert. Något annat som kräver ökad förståelse är hur serotonin kan modulera prefrontal aktivitet samt hur neuropeptider kan modulera limbiska strukturer (Siever 2008).

Även om det har bevisats att obalans i hormonnivåer kan påverka aggression, är kopplingen fortfarande inte så tydlig. Testosteron är ett hormon som spelar en viktig roll vid sexuellt mognande under puberteten vilket även påverkar humör och beteende. De aggressiva beteenden som testosteron kopplats till fyller en funktion vid bland annat revirhävdande beteende.

Enligt flertalet teorier kan aggression anses vara ett tillstånd av missnöje över att ej uppnå en ett mål som är gynnsamt för individen. Inte bara testosteron är en viktig faktor vid dessa typer av beteende, även serotonin har en betydande roll. Serotonin sänker aggressionen genom att motverka effekterna av testosteron, särskilt i amygdala och hypotalamus. Hypotalamus är ett intressant studieobjekt eftersom den modulerar den grundläggande mekanismen bakom aggressivt beteende. Amygdala fungerar istället som ett sensoriskt mottagningscentrum och aktiverar hypotalamus. Båda strukturerna påverkas av både serotonin och testosteron där serotonin minskar aggression genom att påverka hypotalamus, medan testosteron aktiverar amygdala och orsakar en förhöjd aggressivitet (Bernhardt 1997).

Trots att tvilling-studier visar att utvecklingen av antisociala beteende kan ha genetiskt bakomliggande faktorer, spelar även omgivande miljön en stor roll. Med detta i åtanke är det fortfarande oklart i vilken utsträckning generna kan påverka beteende (Rajender *et al.* 2008). Under normala omständigheter är ilska ett drag som utlöses av obehagliga situationer. Endast extrema skillnader i tendenser för aggression hos vissa individer anses vara kopplad till olika gener, speciellt när det gäller barn och ungdomar med benägenhet för kriminalitet (Bernhardt 1997). Även om skillnader i aggression beror på generna, har även en persons omgivning en viktig roll. Detta på grund av att stimuli som till slut utlöser en aggressiv reaktion kommer från omgivningen.

Tack

Stort tack till min handledare Monika Schmitz för god konstruktiv kritik och råd, mina opponenter Matilda Björk och Henrik Hallgren för vardefulla återkopplingar. Jag vill även tacka andra medstudenter Anna Gustafsson, Linus Carlsson, Simon Eckerström och Kristina Asker från språkverkstaden för hjälpen med språket.

Referenser

- Adayev T, Ranasinghe B, Banerjee P. 2005. Transmembrane signaling in the brain by serotonin, a key regulator of physiology and emotion. *Bioscience Reports* **25**: 363-385.
- Alda M, Hrdina PD. 2000. Distribution of platelet 5-HT receptor densities in 2A suicidal and non-suicidal depressives and control subjects. *Psychiatry Research* **94**:273-277.
- Baulieu EE. 1998. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* **23**: 963-987.
- Beaver KM, Wright JP, DeLisi M, Walsh A, Vaughn MG, Boisvert D, Vaske J. 2007. A gene x gene interaction between DRD2 and DRD4 is associated with conduct disorder and antisocial behaviour in males. *Behavioral and Brain Functions* **3**: 30.
- Bernhardt PC. 1997. Influences of serotonin and testosterone in aggression and dominance: convergence with social psychology. *American Psychological Society* **6**: 44-48.
- Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA. 1993. Abnormal behaviour associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *American Association for the Advancement of Science* **262**: 578-580.
- Cases O, Seif I, Grimbsy J, Gaspar P, Chen K, Pournin S, Muller U, Aguet M, Babinet C, Shis JC, De Maeyer E. 1995. Aggressive behaviour and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MOAA. *American Association for the Advancement of Science* **268**: 1763-1766.
- Comings DE, Muhleman D, Johnson P, MacMurray JP. 2000. Potential role of the estrogen receptor gene ESR1 in anxiety. *Molecular Psychiatry* **4**: 374-377.
- Caramaschi D, de Boer S, Koolhass JM. Differential role of the 5-HT1A receptor in aggressive and non-aggressive mice: an across-strain comparison. *Physiology & Behaviour* **90**: 590-601.
- Centenaro LA, Viera K, Zimmermann N, Miczek KA, Lucion AB, Martins de Almeida RM. 2008. Social instigation and aggressive behaviour in mice: role of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in the prefrontal cortex. *Psychopharmacology* **201**: 237-248.
- David AN, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown GL, Long JC, Goldman D, Linnoila M. 1998. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* **55**: 593-602.
- Deckert J, Catalano M, Syagailo Y, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, Nöthen MM, Maffei P, Franke P, Maier W, Propping P, Beckmann H, Smeraldi E, Bellodi L, Lesch KP. 1999. Excess of high activity monoamine oxidase-A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Human Molecular Genetics* **8**: 621-624.
- Erno JH, Ramsey NF, van Honk J. 2008. Exogenous testosterone enhances responsiveness to social threat in the neural circuitry of social aggression in humans. *Society of Biological Psychiatry* **63**: 263-270.
- Gregg RH, Siegel A. 2000. Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* **25**: 91-140.
- Guo G, Roettger ME, Shih JC. 2007. Contributions of the DAT1 and DRD2 genes to serious and violent delinquency among adolescents and young adults. *Human Genetics* **121**: 125-136.
- Haller J, Kruk MR. 2006. Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews* **30**: 292-303
- Hennig J, Reuter M, Netter P, Burk C. 2005. Two types of aggression are differentially related to serotonergic activity and the A779C *TPH* polymorphism **119**: 16-25.

- Hill RW, Wyse GA, Anderson M. 2008. *Animal physiology*. 2:a uppl. Sinauer Associates Inc., Massachusetts, USA.
- Hu X-Z, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, Xu K, Arnold PD, Richter MA, Kennedy JL, Murphy DL, Goldman D. 2006. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive – compulsive disorder. *The American Journal of Human Genetics* **78**: 815-826.
- Karl T, & Herzog H. 2007. Behavioral profiling of NPY in aggression and neuropsychiatric diseases. *Peptides* **28**: 326-333.
- Karl T, Lin S, Schwarzer C, Sainsbury A, Couzens M, Wittman W, Boey D, von Hörsten S, Herzog H. 2004. Y1 receptors regulate aggressive behavior by modulating serotonin pathways. *Proceedings of the National Academy of Science* **101**:12742-12747.
- Kishi T, Aschkenasi CJ, Choi BJ, Lopez ME, Lee CE, Liu H, Hollenberg AN, Friedman JM, Elmquist JK. Neuropeptide Y Y1 Receptor mRNA in Rodent Brain: Distribution and Colocalization with Melanocortin-4 Receptor. *The Journal of Comparative Neurology* **482**: 217–243.
- Konstantin PA, Christiakov DA, Chekhonin VP. 2012. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *Journal of Applied Genetics* **53**:61-82.
- Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. 2000. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Research* **95**: 9-23.
- Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Dent KM, Mann JJ, Muldoon MF. 1999. Aggression and anger-related traits associated with polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Society of Biological Psychiatry* **45**: 603-614.
- Miczek KA, Fish EW, De Bold JF. 2003. Neurosteroids, GABA_A receptors, and escalated aggressive behavior. *Hormones and Behaviour* **44**: 242-257.
- Merenäkk L, Harro M, Kiive E, Laidra K, Eensoo JA, Allik J, Orelund L, Harro J. 2003. Association between substance use, personality traits and platelet MAO activity in preadolescents and adolescents. *Addictive Behaviours* **28**: 1507-1514.
- Naga H, Woessner FJ. 1999. Matrix Metalloproteinases. *The Journal of Biological Chemistry* **274**: 21491-21494.
- New AS, Gelernter J, Goodman M, Mitropoulou V, Koenigsberg H, Silverman J, Siever LJ. 2001. Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. *Society of Biological Psychiatry* **50**: 62-65.
- Nomura M, Durbak L, Chan J, Smithies O, Gustafsson JA, Korach KS, Pfaff DW, Ogawa S. 2002. Genotype/age interactions on aggressive behavior in gonadally intact estrogen receptor β knockout (β ERKO) male mice. *Hormones and Behaviour* **41**:288-296.
- Orelund L. 2004. Platelet Monoamine Oxidase, Personality and alcoholism: the rise, fall and resurrection. *Neuro Toxicology* **25**: 79-89.
- Pavlov KA, Chistiakov DA, Chekhonin VP. 2011. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *Journal of Applied Genetics*. **53**:61–82.
- Popova NK, Nikulina EM, Kulikov AV. 1993. Genetic analysis of different kinds of aggressive behaviour. *Behaviour Genetics* **5**: 491-497.
- Rajender S, Pandu G, Sharma JD, Gandhi KPC, Singh L, Thangaraj K. 2008. Reduced CAG repeats in androgen receptor gene is associated with violent behaviour. *International Journal of Legal Medicine* **122**: 367-372.
- Robinson MD, Wilkowski BM. 2010. Personality processes in anger and reactive aggression: an introduction. *Journal of Personality* **78**: 1-8.

- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, White LE. 2012. Neuroscience. 5:e uppl. Sinauer Associates Inc., USA.
- Samochowicz J, Lesch KP, Rottmann M, Smolka M, Sygailo YV, Okladnova O, Rommelspacher H, Winterer G, Schmidt LG, Sander T. 1999. Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism. *Psychiatry Research* **86**: 67-72.
- Shih JC. 2007. Monoamine oxidase: from tissue homogenates to transgenic mice. *Nerochem Res* **32**: 1757-1761.
- Siever LJ. 2008. Neurobiology of aggression and violence. *American Journal of Psychiatry* **164**: 429-442.
- Suchankova P, Pettersson R, Nordenström K, Holm G, Ekman A. 2012. Personality traits and the R668Q polymorphism located in the MMP-9 gene. *Behavioral Brain Research* **228**: 232-235.
- Terburg D, Morgan B, van Honk J. 2009. The testosterone-cortisol ratio: A hormonal marker for proneness to social aggression. *International Journal of Law and Pshychiatry* **32**: 216-223.
- Vasilyev VA. 2011. Molecular psychogenetics of deviant aggressive behaviour in humans. *Russian Journal of Genetics* **47**: 1023-1032.
- Wilson M, Daly M. 1985. Competitiveness, risktaking and violence – the young male syndrome. *Ethol Sociobiology* **6**: 59-73.
- Ysufumi K, Yasuko S, Mine K, Yamashita K, Fujiwara M, Niwa M, Ueki S. 1987. The involvement of neuropeptide Y in the antimuricide action of noradrenaline injected into the medial amygdala of olfactory bulbectomized rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **28**: 101-103.
- Zai CC, Ehtesham S, Choi E, Nowrouzi B, de Luca V, Stankovich L, Davidge K, Freeman N, King N, Kennedy JL, Beitchman JH. 2012. Dopaminergic system genes in childhood aggression: Possible role for DRD2. *World Journal of Biological Psychiatry* **13**: 65–74.