

## Genetica dei comportamenti impulsivo-aggressivi: possibile applicazione in psichiatria forense?

## Genetics of impulsive-aggressive behavior: ready for application in forensic psychiatry?

Chiara Fabbri • Luca Cimino • Alessandro Serretti

**Parole chiave:** impulsività • aggressività • crimine violento • gene • polimorfismo

### Riassunto

La propensione a comportamenti impulsivo-aggressivi presenta una rilevante base di natura genetica, motivo per cui varianti genetiche riguardanti neuro-modulatori chiave coinvolti nel controllo dell'aggressività (in particolare, serotonina, dopamina, steroidi sessuali, glucocorticoidi e arginina vasopressina) rappresentano possibili marcatori biologici della predisposizione verso condotte criminali violente. Da tale scenario è nata l'ipotesi che fosse possibile realizzare test genetici applicabili in psichiatria forense, in grado di definire un profilo genetico di rischio che potesse rappresentare una prova oggettiva e influire sull'imputabilità.

Numerosi studi hanno investigato i geni coinvolti nelle vie molecolari dei neuro-modulatori sopra riportati, ma i risultati ottenuti sono stati per lo più contraddittori o non replicati. Solo alcuni geni sono stati associati con condotte impulsivo-aggressive in modo piuttosto univoco (SLC6A4 e MAOA, che hanno un ruolo chiave nel controllo della neurotrasmissione serotoninergica cerebrale), ma la varianza spiegata è stimata non superiore al 5% per la variante genetica con la maggior evidenza di associazione (5-HTTLPR). I risultati descritti riflettono la complessità di tratti comportamentali quali aggressività ed impulsività, i quali sono caratterizzati da una labilità biologica legata a numerose varianti genetiche ma risentono in larga misura anche dell'influenza dell'ambiente (specialmente durante l'infanzia).

In conclusione, i fattori predisponenti biologici non hanno un ruolo deterministico verso lo sviluppo di condotte criminali violente. Un approccio integrato comprendente variabili biologiche, psicologiche e sociali appare il più appropriato all'indagine del comportamento motivato umano, anche se il rispettivo contributo dei citati fattori e la metodologia più appropriata per la loro indagine sono tutt'oggi oggetto di dibattito.

**Key words:** impulsiveness, aggressiveness, violent crime, gene, polymorphisms

### Summary

Impulsive-aggressive behavior was demonstrated to have a substantial genetic component, thus genetic variants affecting key neuro-modulators of aggressive behavior (in particular, serotonin, dopamine, sex steroids, glucocorticoids and arginin vasopressin) are putative biological markers of violent criminal behavior. From this scenario the hypothesis of engineering genetic tests for application in forensic psychiatry arose, with the aim to define a genetic risk profile which may represent an objective proof and affect chargeability.

A number of studies investigated genes involved in the molecular pathways of the reported neuro-modulators, but results were mainly inconsistent or not replicated. Only some genes were quite consistently associated with impulsive-aggressive behavior (SLC6A4 and MAOA, which are pivotal for serotonin balance in the brain), but the explained variance was estimated not over 5% for the genetic variant with the highest evidence of association (5-HTTLPR). The described results reflect the complexity of human traits such as aggressiveness and impulsiveness, which show a biological liability due to multiple genetic variants but are subjected also to a critical influence from the environment (especially during childhood).

In conclusion, biological liability due to genetic variants has not a deterministic value for violent criminal conducts. An integrated approach including biological, psychological and social variables seems the most appropriate for the investigation of human motivated behavior, even if the respective contribution of each variable and the best methodology for their investigation are still under discussion.

Per corrispondenza: Alessandro Serretti, MD, PhD, Institute of Psychiatry, University of Bologna, Viale Carlo Pepoli 5, 40123 Bologna, Italy, Tel +39 051 6584233, Fax +39 051 521030 • e-mail: [alessandro.serretti@unibo.it](mailto:alessandro.serretti@unibo.it)

CHIARA FABBRI, Istituto di Psichiatria, Università di Bologna  
LUCA CIMINO, Istituto di Psichiatria, Università di Bologna  
ALESSANDRO SERRETTI, Istituto di Psichiatria, Università di Bologna

# Genetica dei comportamenti impulsivo-aggressivi: possibile applicazione in psichiatria forense?

## 1. Introduzione

L'aggressività rappresenta una risposta comportamentale fondamentale per la sopravvivenza delle specie, e come tale è stata conservata nel corso dell'evoluzione. Due tipologie fondamentali di aggressività devono essere distinte: l'aggressività difensiva (o reattiva) e quella offensiva (o proattiva). L'ovvio rationale della prima è quello di proteggere se stessi o la propria prole dall'attacco di un nemico, mentre la seconda è strettamente correlata all'impulsività e se in termini evolutivi può aver consentito ai nostri antenati di conquistare cibo e territori in cui insediarsi, risulta causa della gran parte degli atti di violenza che si verificano nella società odierna (Krug, Mercy, Dahlberg & Zwi, 2002). L'aggressività offensiva oltre ad essere strettamente legata all'impulsività è anche correlata a deficit delle risposte emotive ed empatiche con assente senso di colpa di fronte alla sofferenza altrui. Oltre a tale tipo di aggressività, tipicamente responsabile dei comportamenti antisociali, anche l'aggressività difensiva può essere causa di atti di violenza nella società attuale in una minoranza di casi. Infatti, in alcune condizioni si può presentare una percezione abnorme di stimoli sostanzialmente innocui, con difficoltà nel controllare il conseguente eccessivo stato di allarme. Tale aggressività è favorita in particolare dal verificarsi di eventi di vita traumatici, isolamento sociale (Dodge et al., 2003) e si può riscontrare nell'ambito di alcune patologie psichiatriche. Infatti, comportamenti aggressivi si possono presentare in associazione alle manifestazioni ansiose tipiche del disturbo post-traumatico da stress (Begic & Jokic-Begic, 2001), disturbo ossessivo-compulsivo (Stein, Hollander, De Caria & Truong, 1991), depressione (Koh, Kim, Kim & Park, 2005) e schizofrenia (Soyka, 2011). In tali casi, la causa del comportamento impulsivo-aggressivo è ritenuta correlata alla generalizzata incapacità di contenere gli effetti deleteri degli stimoli negativi (Joiner, 1996; Barlow, 2002).

Il comportamento aggressivo, indipendentemente dalla presenza di una patologia psichiatrica, ha una forte componente genetica. Una meta-analisi di 51 studi su gemelli e studi di adozione ha infatti dimostrato che il 44% della varianza del rischio di comportamenti aggressivi è legata a fattori genetici, mentre la rimanente quota è essenzialmente correlata a fattori ambientali non condivisi e solo il 6% a fattori ambientali condivisi nell'ambito del nucleo familiare (Rhee & Waldman, 2002). Un'ulteriore più recente meta-analisi ha riportato un valore ancora maggiore di varianza legata ai geni e cioè il 65%, mentre ha attribuito il 30% a fattori ambientali condivisi e il 5% a fattori ambientali non condivisi (Burt, 2009). Tali stime tuttavia trascurano un fatto rilevante: l'effetto dei geni non è ritenuto indipendente da quello dell'ambiente, ma il fenotipo dipende da un'interazione geni-ambiente (Rutter & Silberg, 2002). L'altro aspetto caratterizzante di un tratto complesso come l'ag-

gressività è la dipendenza non da un unico gene ma da un numero elevato di geni, ciascuno con un contributo ridotto di tipo additivo o non additivo e una continuità del rischio genetico che si estende dalla normalità fino a tratti di personalità e comportamenti estremamente devianti (Lesch & Merschdorf, 2000). I precedenti studi che hanno indagato i fattori genetici correlati ai comportamenti aggressivi sono stati tuttavia focalizzati prevalentemente su singoli geni, in virtù di limiti metodologici e tecnici, concentrandosi quindi sulle vie molecolari dei neuro-modulatori ritenuti implicati nella genesi dell'aggressività, ed in particolare serotonina, dopamina, ormoni sessuali, cortisolo e arginina vasopressina (Pavlov, Chistiakov & Chekhonin, 2012). Altri neurotrasmettitori (in particolare, acido gamma-aminobutirrico [GABA] e glutammato), intervengono nella modulazione dell'aggressività essenzialmente come regolatori dell'attività serotoninergica (Takahashi, Quadros, de Almeida & Miczek, 2011) e non saranno discussi anche in relazione alla mancanza di dati riguardanti l'effetto di polimorfismi genetici sui comportamenti aggressivi umani. La tipologia di polimorfismo più rilevante in quanto responsabile di oltre l'80% della variabilità genetica inter-individuale è rappresentata dai così detti SNP, cioè sostituzioni di un singolo nucleotide (l'unità fondamentale del DNA), i quali possono produrre alterazioni qualitative o quantitative della proteina codificata (cioè un effetto funzionale). La restante quota della variabilità genetica tra gli individui è legata a differenze in sequenze ripetute di di-, tri- o tetra-nucleotidi (sequenze satelliti) o sequenze più ampie, generate in seguito a perdita (delezione), inserzione o duplicazione di parte della sequenza. La forma alternativa di un locus genetico polimorfo è detta allele, di cui ogni individuo porta due copie, una derivante dal padre e l'altra dalla madre. Il fenotipo rappresenta le caratteristiche osservabili dell'individuo derivanti dal genotipo (cioè dall'insieme dei geni), come il colore degli occhi o della pelle, ma anche malattie e caratteristiche di personalità. Il fenotipo tuttavia non è il semplice effetto diretto del genotipo, ma in generale deriva dall'interazione del genotipo con l'ambiente. Infatti, perfino due gemelli identici (cioè monozigoti) non necessariamente presentano un fenotipo completamente sovrapponibile.

Può quindi essere possibile attraverso la tipizzazione di un gruppo di polimorfismi genetici definire il livello di rischio di agiti impulsivo-aggressivi? Nella presente revisione intendiamo raccogliere e discutere le principali conoscenze riguardo la genesi dei comportamenti aggressivi ed impulsivi nell'uomo, tenendo presente le basi neurobiologiche desunte a partire da modelli animali, soffermandoci in particolare sugli studi che hanno indagato il contributo dei polimorfismi genetici. Occorre sottolineare che la valutazione quali-quantitativa dei comportamenti aggressivi è chiaramente complessa nell'uomo, in quanto non possibile attraverso un semplice paradigma come nell'animale, ed essa si

va ad inserire nell'ambito di un quadro psico-comportamentale ricco di sfumature, fisiologiche ed eventualmente patologiche.

Sulla base dei riscontri ottenuti, la possibilità di applicare test genetici in ambito forense per determinare la quota di aggressività attribuibile ai geni verrà infine presa in esame, soffermandosi anche su precedenti sentenze e sulle diverse correnti di pensiero riguardanti il valore delle prove neurobiologiche in ambito psichiatrico forense.

## 2. Sistema monoaminergico

Le monoamine rappresentano un gruppo di neurotrasmettitori comprendenti serotonina, dopamina e noradrenalina, sintetizzati per azione di enzimi specifici a partire da aminoacidi aromatici e degradati attraverso gli enzimi monoamino ossidasi (MAO) e catecolo O-metiltransferasi (COMT). Dopo il rilascio della monoamine a livello della sinapsi (la sede della 'comunicazione' tra neuroni), specifici trasportatori sono deputati alla loro ricaptazione a livello cellulare, allo scopo di interrompere il segnale neuronale generato e riciclare il neurotrasmettitore. Le monoamine sono ampiamente diffuse a livello del sistema nervoso centrale (SNC), dove mediano un ampio ventaglio di funzioni, tra cui motivazione, attenzione, appetito, energia, stato di vigilanza, ansia, irritabilità, umore ed emozioni (Nutt et al., 2007), ed intervengono anche nella modulazione dei comportamenti impulsivo-aggressivi.

### 2.1. Sistema serotoninergico

Il sistema serotoninergico cerebrale è ritenuto uno dei principali regolatori dei comportamenti impulsivo-aggressivi e risulta di particolare interesse in quanto alterazioni della funzione di tale sistema sono ritenute il principale fattore alla base dell'aggressività proattiva (o offensiva) (van Honk, Harmon-Jones, Morgan & Schutter, 2010). Tale sistema neuronale si sviluppa dal rafe mesencefalico e si distribuisce diffusamente a livello di una grande varietà di aree cerebrali tra cui corteccia, amigdala, ippocampo, che rappresentano aree implicate nel controllo delle risposte emotive (Lesch & Merschdorf, 2000). L'ipotesi più supportata è che una riduzione della trasmissione serotoninergica cerebrale possa determinare un incremento dei comportamenti impulsivo-aggressivi (Gibbons, Barr, Bridger & Leibowitz, 1979), dal momento che ridotti livelli del neurotrasmettitore o del suo metabolita terminale acido 5-idrossiindoloacetico nel liquor cerebro-spinale sono stati correlati ad aumentata aggressività e disturbo antisociale di personalità (Brown, Goodwin, Balenger, Goyer & Major, 1979; Higley et al., 1996). L'attività del sistema serotoninergico è strettamente influenzata da variabili genetiche (Ishikawa et al., 1989), ma occorre tenere presente che essa è anche modulata dall'ambiente, ed in particolare eventi avversi di vita precoci alterano la risposta serotoninergica allo stress nell'adulto (Barr et al., 2003). Inoltre, il ripetersi di esperienze di violenza produce progressive modificazioni plastiche delle cellule serotoninergiche del rafe, con alterazioni della trasmissione nervosa, che in particolare a livello della corteccia prefrontale hanno un

ruolo importante nella preparazione ad agiti aggressivi (Takahashi, Quadros, de Almeida & Miczek, 2011).

In relazione alla sopra riportata correlazione tra ipofunzione serotoninergica ed aggressività, una serie di studi di manipolazione genetica su modelli animali ha cercato di mettere in luce i meccanismi molecolari sottostanti. In particolare, l'enzima limitante la sintesi cerebrale di serotonina, cioè l'enzima triptofano idrossilasi di tipo 2 (TPH2), è un regolatore fondamentale della produzione del neurotrasmettitore. Topi privati di entrambe le copie del gene corrispondente (TPH2-/TPH2-) presentano solo minime quantità di serotonina a livello del SNC (Gutknecht et al., 2008) e un consistente incremento dell'aggressività. Animali privati di una sola copia del gene (TPH2+/TPH2-) mostrano una riduzione dei livelli cerebrali di serotonina di solo il 10%, in assenza di alterazioni comportamentali, suggerendo che una sola copia di TPH2 è sufficiente a mantenere un adeguato livello del neurotrasmettitore (Mosienko et al., 2012). Un ulteriore modello animale che supporta il ruolo chiave del sistema serotoninergico nella genesi dei comportamenti aggressivi è rappresentato dal topo di una particolare linea sperimentale, detta bred High (bHR). Tale linea si caratterizza per aumentata impulsività, aggressività e sensibilità alla sostanze d'abuso associati ad aumentata espressione dei geni TPH2 e SLC6A4 (codificante per il trasportatore della serotonina [SERT], proteina chiave nella regolazione dei livelli di serotonina sinaptici) a livello di alcune aree encefaliche (Kerman et al., 2011). Ulteriori conferme sono state ottenute nei ratti attraverso l'analisi del polimorfismo C1473G: la variante G si associa a ridotta attività cerebrale di TPH2 ed aumentati livelli di aggressività (Kulikov, Osipova, Naumenko & Popova, 2005; Kulikov, Osipova, Naumenko & Popova, 2005; Osipova, Kulikov & Popova, 2009). Avvicinandoci maggiormente all'uomo dal punto di vista filogenetico, uno specifico SNP di TPH2 (2051A>C) è stato riportato come possibile modulatore dell'aggressività nei primati. L'allele C determina una relativa minor espressione del gene (e quindi ridotti livelli di TPH2 e di serotonina), ma è stato il genotipo AA a risultare correlato ad aumento dell'aggressività. Tale associazione era tuttavia riscontrata solo quando l'animale veniva privato delle cure materne durante l'infanzia (Chen et al., 2010). Tale risultato è apparentemente in contrasto con quanto osservato nei roditori, e pone in campo la componente ambientale come ulteriore fattore modulante. Passando ai dati sperimentali riguardanti l'uomo, i risultati sono sparsi e non di univoca interpretazione. I principali dati riguardano studi effettuati su individui affetti da disturbo di personalità, cioè individui che presentano tratti caratteriali disfunzionali (disadattativi) non modificabili attraverso l'esperienza. Il disturbo borderline di personalità costituisce in particolare un interessante modello, in quanto caratterizzato da instabilità emozionale-affettiva ed aggressività impulsiva. In soggetti affetti da tale disturbo di personalità è stata dimostrata una ridotta capacità di sintesi di serotonina a livello di varie aree cerebrali, la quale è risultata correlata con i livelli di impulsività (Leyton et al., 2001) e una particolare combinazione di varianti alleliche (comprendente SNP trasmessi in modo associato [rs2171363, rs1386491, rs6582078 e rs1352250], cioè quello che viene definito aplotipo) è stata associata a variabili caratterizzate da alti livelli di impulsività, nello specifico labilità

affettiva, comportamento suicidale/parasuicidale ed aggressività (Ni, Chan, Chan, McMain & Kennedy, 2009; Perez-Rodriguez et al., 2010). Un altro polimorfismo di TPH2, rs4570625 (o G-703T), è stato identificato come possibile fattore di rischio per disturbi di personalità caratterizzati da impulsività, tra cui disturbo borderline e disturbo antisociale (Gutknecht et al., 2007). Tale polimorfismo risulta di particolare interesse dal momento che l'allele T comporta un aumento del livello dell'enzima TPH2 ed è stato associato ad alterata reattività dell'amigdala (struttura cerebrale fondamentale nel controllo emozionale), con possibile incremento delle reazioni fisiologiche di allarme ad eventi stressanti o percepiti come potenzialmente dannosi (Brown et al., 2005; Canli, Congdon, Gutknecht, Constable & Lesch, 2005; Armbruster et al., 2010), e possibile effetto additivo nei confronti dell'allele s del polimorfismo 5-HTTLPR di SLC6A4 (SERT) (Herrmann et al., 2007; Canli, Congdon, Todd Constable & Lesch, 2008). In linea con tali dati, la variante T è stata associata al livello di rabbia di stato (intesa come caratteristica temperamentale), rabbia espressa e volume della sostanza grigia in alcune aree cerebrali implicate nel controllo emozionale (ippocampo e corteccia orbitofrontale inferiore) (Yoon, Lee, Kim, Lee & Ham, 2012). Un'associazione tra rabbia espressa e rs4570625 di direzione opposta (con l'allele G) è stata tuttavia riscontrata in un campione coreano di donne sane (Yang et al., 2010). Chiaramente una serie di fattori di stratificazione, quali ad esempio il genere, la presenza o assenza di patologia psichiatrica, l'ambiente, l'origine etnica del campione (la frequenza dei polimorfismi genetici può essere molto differente tra le popolazioni) può intervenire modificando l'associazione genotipo-fenotipo. L'effetto di rs4570625 come modulatore dei tratti di personalità sembra essere infatti modificato dall'ambiente (Jacob et al., 2010).

Anche il gene codificante l'isoforma 1 di TPH è stato studiato in relazione alla modulazione dell'aggressività, sebbene tale isoforma sia maggiormente implicata nella sintesi di serotonina a livello del sistema nervoso periferico mentre TPH2 è maggiormente espresso nel rafe mesencefalico, principale sede centrale dei neuroni serotonergici (Zill, Buttner, Eisenmenger, Bondy & Ackenheil, 2004). Un possibile effetto modulante del gene TPH1 sui livelli di serotonina nel SNC non è stato tuttavia escluso, in relazione al fatto che l'enzima codificato mostra un'attività 3-4 volte maggiore di TPH2 e potrebbe essere espresso selettivamente in determinate circostanze (e.g. stress (Azmitia & McEwen, 1976)) o in modo genere o specie-dipendente (Waider, Araragi, Gutknecht & Lesch, 2011)). Inoltre TPH1 e TPH2 sono in realtà presenti in livelli simili in alcune aree cerebrali (e.g. corteccia frontale, talamo, ippocampo e amigdala (Zill, Buttner, Eisenmenger, Bondy & Ackenheil, 2004)). Gli studi sul ruolo del gene come modulatore dei comportamenti impulsivo-aggressivi hanno riguardato essenzialmente A218C e C779A, due SNP apparentemente privi di effetto funzionale. A218C è stato associato al rischio di suicidio (Bellivier, Chaste & Malafosse, 2004; Baud et al., 2009), mentre C779A al rischio di agiti auto-lesivi (Pooley, Houston, Hawton & Harrison, 2003) ed ostilità indiretta (Reuter & Hennig, 2005); entrambi i polimorfismi possono inoltre essere correlati a tratti di personalità caratterizzati da alto livello di rabbia (Rujescu et al., 2002) e aggressività im-

pulsiva in maschi affetti da disturbo di personalità (New et al., 1998). A218C è stato riportato anche come modulatore del livello di aggressività e rabbia non provocata in volontari sani (Manuck et al., 1999) e in soggetti affetti da depressione (Koh, Kim, Choi, Lee & Seo, 2012), ma esistono anche studi che non hanno riscontrato alcuna associazione (Kim, Lee & Min, 2010). Inoltre, precedenti risultati sono stati ottenuti su piccoli campioni (New et al., 1998), e la variante genetica associata ad incremento del rischio di agiti impulsivo-aggressivi non è stata identificata in modo univoco né sono disponibili repliche dei risultati in campioni con caratteristiche omogenee.

Come già accennato sopra, anche SCL6A4, cioè il gene codificante per il trasportatore della serotonina (SERT) è un modulatore fondamentale della trasmissione serotonergica nel SNC. Il blocco farmacologico di SERT, per esempio attraverso gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (o SSRIs, la classe di antidepressivi oggi di più ampio utilizzo) è in grado di ridurre o prevenire i comportamenti aggressivi negli animali e negli uomini (Bond, 2005; Barkan, Peled, Modai, Weizman & Rehavi, 2006; Blader, 2006), presumibilmente per via di un aumento dei livelli cerebrali di serotonina. Coerentemente a ciò, nei topi privati di una o entrambe le copie del gene è stata dimostrata una riduzione dei comportamenti aggressivi (Holmes, Murphy & Crawley, 2002), in concomitanza ad aumentata concentrazione di serotonina in alcune aree encefaliche (Mathews et al., 2004). Tuttavia, sono stati riportati anche casi di associazione dell'uso degli SSRIs con comportamenti aggressivi e suicidio, e i possibili meccanismi causali sono tuttora ignoti (Troisi, Vicario, Nuccetelli, Ciani & Pardini, 1995; Spigset, 1999). La variante genetica di SCL6A4 maggiormente studiata è detta 5-HTTLPR e consiste in una sequenza di basi ripetuta un numero variabile di volte, in base a cui si viene a costituire l'allele così detto long (l) o l'allele short (s) (Heils et al., 1996). Gli studi riguardanti tale polimorfismo hanno fornito risultati non di immediata interpretazione in base a quanto riportato sopra. Infatti, nella scimmia, gli individui portatori dell'allele s (quindi, con minor livello di SERT) mostrano un maggior grado di aggressività rispetto agli animali l/l (Jarrell et al., 2008), dato confermato nell'uomo in cui tale variante è stata correlata ad aumentati livelli di ansia, depressione, ostilità, aggressività, impulsività e disturbi di personalità (Lesch & Merschedorf, 2000; Cadoret et al., 2003; Davidge et al., 2004; Retz, Retz-Junginger, Supprian, Thome & Rosler, 2004; Gerra et al., 2005; Beitchman et al., 2006; Hohmann et al., 2009; Syssoeva et al., 2009), etilismo associato ad alti livelli di impulsività e comportamenti antisociali (Hallikainen et al., 1999), sebbene alcuni studi negativi esistano, specie in campioni non di origine Caucasica (Zalsman et al., 2011; Butovskaya et al., 2012). Tale apparente contrasto tra i dati riscontrati nel topo e nei primati può avere varie possibili spiegazioni. In particolare, la presenza del polimorfismo s non ha un effetto sovrapponibile a quello di un'ablazione del gene SLC6A4. Quest'ultima ha infatti una serie complessa di ripercussioni somatiche, fisiologiche, sensoriali e comportamentali (Murphy & Lesch, 2008). Si ipotizza invece che la presenza dell'allele s possa di per se non determinare una significativa alterazione dei livelli di serotonina a livello del SNC, ma piuttosto una minor capacità di adattamento a

condizioni ambientali sfavorevoli, come se il sistema serotoninergico avesse una minor 'riserva funzionale'. Infatti, soggetti portatori della variante *s* in seguito ad eventi di vita stressanti hanno maggior rischio di sviluppare depressione, comportamenti suicidali (Caspi et al., 2003) e aggressivi (Conway et al., 2012).

Se TPH e SERT sono di primaria importanza nel determinare la disponibilità di serotonina a livello cerebrale, i recettori della serotonina sono i mediatori primari degli effetti cellulari del neurotrasmettitore. Nell'ambito discusso, di particolare interesse sono i recettori 1A, 1B e 2A della serotonina (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>, codificati dai geni HTR1A, HTR1B e HTR2A), di cui i primi due sottotipi esercitano una funzione inibitoria sul sistema serotoninergico, ed hanno un ruolo rilevante nella genesi dei comportamenti aggressivi nei roditori (Pavlov, Chistiakov & Chekhonin, 2012). Topi privati del gene HTR1B (HTR1B<sup>-</sup>/HTR1B<sup>-</sup>) mostrano infatti aumento dell'aggressività (Bouwknicht et al., 2001) e disinibizione comportamentale (Rocha et al., 1998; Bouwknicht et al., 2001). Tuttavia, topi che sovra-esprimono il recettore 5-HT<sub>1B</sub> solo in sedi specifiche della sinapsi neuronale mostrano alti livelli di aggressività, con evidenza di incremento della densità di tali recettori dopo sovrapproduzione violenta di un avversario (Caramaschi, de Boer & Koolhaas, 2007). Gli studi riguardanti tale gene effettuati sull'uomo hanno raggiunto tuttavia risultati non univoci. Infatti il genotipo T/T dello SNP A-161T (il cui allele T determina minor trascrizione del gene (Sun et al., 2002)) è stato correlato al rischio di suicidio con metodi violenti e comportamenti aggressivi (Zouk et al., 2007). D'altra parte, l'allele C di G861C (rs6296), associato ad aumentata espressione del recettore, determinerebbe maggior rischio di comportamento antisociale (Lappalainen et al., 1998; Huang, Grailhe, Arango, Hen & Mann, 1999; Soyka, Preuss, Koller, Zill & Bondy, 2004) ed aggressività nei bambini (Davidge et al., 2004), mentre ulteriori studi riguardanti gli SNP A-161T, G861C, G261T e C129T hanno raggiunto risultati negativi (Huang, Grailhe, Arango, Hen & Mann, 1999; Kranzler, Hernandez-Avila & Gelernter, 2002; Sinha, Cloninger & Parsian, 2003; Hong, Pan & Tsai, 2004). Tali risultati contrastanti possono essere legati ad un effetto differenziale dei polimorfismi citati sull'espressione di HTR1B a vari livelli cellulari (aree sinaptiche) o sovra-cellulari (aree cerebrali). Infatti, l'attivazione di 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>2A/2C</sub> nelle aree cerebrali mesocorticolimbiche riduce i comportamenti aggressivi, mentre il contrario avviene quando 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1B</sub> vengono attivati a livello della corteccia pre-frontale mediale o dell'area settale (Takahashi, Quadros, de Almeida & Miczek, 2011). Recentemente, è stato proposto che un altro meccanismo, cioè un'interazione complessa tra polimorfismi del gene HTR1B coinvolgente rs13212041, possa mediare l'effetto del gene sul rischio di comportamenti aggressivi (Conner et al., 2010). In ogni caso, emerge chiaramente l'impossibilità di prendere in esame separatamente l'effetto di un singolo polimorfismo quando si studia un tratto complesso come l'aggressività.

Il gene codificante per il recettore 5-HT<sub>1A</sub> appare anch'esso di notevole interesse come modulatore dei comportamenti aggressivi, sia in relazione a dati sperimentali pre-clinici che dati preliminari ottenuti sull'uomo con tec-

niche di neuroimaging. Infatti topi privati del gene HTR1A mostrano comportamenti meno aggressivi rispetto ai controlli (Zhuang et al., 1999) e tecniche di neuroimaging hanno permesso di riscontrare maggior densità del recettore 5-HT<sub>1A</sub> nella corteccia pre-frontale di soggetti con livelli di aggressività maggiore (Witte et al., 2009). Il possibile effetto di polimorfismi genetici di HTR1A non è stato ancora tuttavia indagato in questo settore, se non marginalmente, e richiede quindi ulteriore approfondimento. Ad oggi, è stata identificata come variante di particolare interesse lo SNP rs6295 (o 1019C/G), il cui allele G comporta aumentata espressione del gene (Lemondet et al., 2003). Gli unici dati disponibili riguardano una possibile correlazione tra genotipo G/G ed impulsività (Benko et al., 2010) e volume dell'amigdala in pazienti affetti da disturbo borderline di personalità (Zetsche et al., 2008), mentre sono tuttora assenti studi che abbiano valutato direttamente misure dei livelli di aggressività.

Infine, tra i recettori della serotonina, 5-HT<sub>2A</sub> è un recettore di natura eccitatoria di particolare interesse come ipotetico modulatore dei comportamenti aggressivi. Infatti, il livello pre-frontale di attività di 5-HT<sub>2A</sub> su tessuto cerebrale post-mortem è stato correlato ad indici di aggressività nel corso della vita (Oquendo et al., 2006), similmente a quanto riscontrato su cellule periferiche di soggetti con storia di comportamenti aggressivi (McBride et al., 1994; Coccaro, Kavoussi, Sheline, Berman & Csernansky, 1997). Inoltre, molecole con azione antagonista sul recettore 5-HT<sub>2A</sub> (come gli antipsicotici atipici) sono state utilizzate con successo per il controllo dei comportamenti aggressivi nell'uomo (Takahashi, Quadros, de Almeida & Miczek, 2011). Tuttavia, gli studi che hanno valutato se varianti genetiche di HTR2A potessero influire sull'espressione del recettore, e quindi sul livello di aggressività, hanno fornito risultati contraddittori. In particolare, tre SNPs localizzati in tale gene sono in grado di provocare alterazioni funzionali o del livello della proteina codificata (rs6313, rs6311 e rs6314), e sono stati correlati a tratti di personalità impulsivo-aggressivi e comportamento antisociale (Bjork et al., 2002; Lam, Tang, Ma, Zhang & Chiu, 2004; Zalsman et al., 2011), anche se solo alcuni Autori hanno confermato l'associazione tra maggior livello o maggior attività teorica del recettore ed aggressività (Assal et al., 2004; Nomura et al., 2006; Burt & Mikolajewski, 2008), mentre altri hanno riportato risultati negativi (Khait et al., 2005).

Infine, enzimi coinvolti nella degradazione delle monoamine sono ulteriori regolatori fondamentali della trasmissione nervosa e l'isoforma A dell'enzima MAO è quella maggiormente coinvolta nella degradazione della serotonina. Il gene corrispondente è stato oggetto di numerosi studi dal momento della scoperta di una mutazione che causa la perdita completa della funzione dell'enzima in una famiglia Danese i cui i maschi presentavano ritardo mentale borderline e aggressività impulsiva. Tutti i maschi di tale famiglia avevano una storia caratterizzata da episodi di aggressività impulsiva e in alcuni casi comportamento sessuale aberrante, tentato omicidio ed incendio doloso. I maschi affetti presentavano alti livelli di serotonina e ridotti livelli dei metaboliti di serotonina, dopamina e noradrenalina nelle urine (Brunner & Hen, 1997). Osservazioni analoghe sono state in seguito effettuate in topi privati del gene MAOA

(Cases et al., 1995; Scott, Bortolato, Chen & Shih, 2008) e si ritiene che l'eccesso di serotonina sia l'alterazione principale a sottendere l'aumento dell'aggressività in tale condizione (Cases et al., 1995; Shih et al., 1999). La sopra descritta mutazione con perdita completa della funzione dell'enzima MAOA è stata tuttavia riscontrata in una sola famiglia, mentre un polimorfismo di comune osservazione nella popolazione ( $\mu$ VNTR) è in grado di modificare anche se non annullare l'espressione del gene (Denney, Koch & Craig, 1999). In letteratura esistono evidenze piuttosto replicate e convergenti nel suggerire che gli alleli di tale polimorfismo associati a ridotti livelli di MAOA aumentano il rischio di agiti aggressivi, specie in individui esposti a condizioni ambientali sfavorevoli. Infatti soggetti esposti ad eventi traumatici o stressanti nel corso dell'infanzia e portatori degli alleli ipoattivi del polimorfismo  $\mu$ VNTR di MAOA presentano maggior rischio di commettere atti criminali e avere una storia di agiti violenti, e consistentemente in tali individui sono stati riportati tratti di personalità caratterizzati da maggiori livelli di rabbia in questionari auto-somministrati (Caspi et al., 2002; Foley et al., 2004; Kim-Cohen et al., 2006; Widom & Brzustowicz, 2006; Frazzetto et al., 2007; Weder et al., 2009). In assenza di un ambiente sfavorevole, tale effetto del polimorfismo sembra scomparire (Fresan et al., 2007) o essere di senso opposto (Manuck, Flory, Ferrell, Mann & Muldoon, 2000). Tuttavia, la descritta interazione tra MAOA, ambiente e comportamenti aggressivi è replicata in modo consistente solo nei maschi e non nelle femmine (Sjoberg et al., 2007), dato non così sorprendente considerando che il gene è localizzato sul cromosoma X (di cui le femmine hanno due copie mentre i maschi una copia).

Forti evidenze sostengono quindi il coinvolgimento del sistema serotoninergico nella mediazione dei comportamenti aggressivi, in particolare quelli associati ad impulsività e quindi di tipo offensivo o proattivo. I dati disponibili suggeriscono in particolare un ruolo dei geni SCLC6A4, codificante per il trasportatore della serotonina, e MAOA, codificante per un enzima chiave nel metabolismo del neurotrasmettitore.

## 2.2. Sistema dopaminergico

Il sistema dopaminergico centrale ha un ruolo primario nel controllo dei circuiti neuronali deputati alla genesi del reward (o rinforzo, ricompensa), cioè il meccanismo che porta un individuo a reiterare comportamenti che forniscono un rinforzo positivo. I reward primari includono quelli indispensabili alla sopravvivenza di una specie, tra cui cibo, attività sessuale e comportamenti aggressivi che portano al dominio nei confronti di un nemico. Di conseguenza, una ridotta sensibilità del sistema dopaminergico deputato al controllo del reward può essere implicata nell'incremento patologico dell'aggressività (Chen et al., 2005). In modo analogo a quanto discusso per il sistema serotoninergico, la neurotrasmissione dopaminergica è influenzata dall'attività di alcune proteine chiave: il trasportatore della dopamina (DAT, codificato dal gene SLC6A3), i recettori della dopamina (suddivisi in almeno 5 sottotipi) e l'enzima COMT, che prende parte alla inattivazione delle catecolamine tra cui la dopamina.

Innanzitutto SLC6A3 è coinvolto nella regolazione dell'attività del circuito cerebrale del reward: l'allele 10 (cioè, costituito da 10 ripetizioni di una sequenza di nucleotidi) di uno specifico polimorfismo del gene determina aumentata espressione del recettore e si associa a ridotta attivazione di tale circuito durante la fase di anticipazione della ricompensa (Dreher, Kohn, Kolachana, Weinberger & Berman, 2009). Inoltre, dati ottenuti nel topo dimostrano che l'espressione del gene SLC6A3 nell'area tegmentale ventrale (componente chiave del circuito cerebrale del reward) aumenta dopo la sopraffazione violenta di un avversario (Filipenko, Alekseyenko, Beilina, Kamynina & Kudryavtseva, 2001). Coerentemente a ciò, l'allele 10 è stato correlato a vari comportamenti impulsivo-aggressivi, tra cui gioco d'azzardo patologico (Comings et al., 2001), crimini violenti (Guo, Roettger & Shih, 2007) e propensione verso comportamenti criminali reiterati (Vaughn, 2009), comportamenti antisociali (Burt & Mikolajewski, 2008) e numero di partner sessuali (variabile riportata come correlata al rischio di comportamento criminale nel maschio) (Beaver, Wright & Walsh, 2008), irritabilità-aggressività nei soggetti affetti da disturbo bipolare (Savitz, van der Merwe & Ramesar, 2008), spiegando circa l'1.6% della varianza inter-individuale dei comportamenti aggressivi (Burt & Mikolajewski, 2008). Tuttavia il polimorfismo pare non modulare il rischio di comportamenti aggressivi nel bambino (Zai et al., 2012), in soggetti affetti da disturbo borderline di personalità (Nemoda et al., 2010) e l'allele 9 è stato correlato ad irritabilità ed aggressività diretta in soggetti con dipendenza da eroina (Gerra et al., 2005). Il quadro finale rimane quindi complesso, sia per l'eterogeneità dei campioni studiati (per età, genere, presenza o meno di patologia psichiatrica) che per la presunta bassa percentuale di varianza del rischio di comportamenti aggressivi spiegabile da questo polimorfismo.

Tra i recettori della dopamina, quello maggiormente implicato nel controllo del reward è il tipo 2 (D2, codificato dal gene DRD2). Tale recettore è infatti fondamentale nel determinare l'azione della dopamina a livello dello striato (area fondamentale nel mediare il meccanismo del reward): in un modello animale murino l'iperattività può essere ridotta attraverso un antagonismo selettivo di D2 (Fan, Xu & Hess, 2010), così come nell'uomo una maggior disponibilità di D2 è stata correlata ai livelli di impulsività (Buckholtz et al., 2010) e al rischio di sviluppare dipendenza da sostanze (Sweitzer, Donny & Hariri, 2012). In accordo con tali dati, polimorfismi di DRD2, tra cui in particolare C957T, sono stati associati nell'uomo ai livelli di impulsività disfunzionale, in presenza concomitante di alti livelli di dopamina striatale (Colzato, van den Wildenberg, Van der Does & Hommel, 2010) ed impulsività in risposta a stress psicosociale acuto (White, Lawford, Morris & Young, 2009). La variante allelica di C957T associata ad incremento del rischio tuttavia non è stata identificata in modo univoco. Altri polimorfismi di DRD2 sono stati correlati ad impulsività (rs12364283 (Hamidovic, Dlugos, Skol, Palmer & de Wit, 2009) e TaqI o rs1800497 (Esposito-Smythers, Spirito, Rizzo, McGeary & Knopik, 2009)), aggressività nel bambino (TaqI e rs1079598 (Zai et al., 2012)) e disturbo borderline di personalità (TaqI (Nemoda et al., 2010)). La presenza di risultati non concordanti può essere ancora una

volta legata all'interazione con altri geni (per esempio, l'effetto di DRD2 può essere modulato da DRD4 (Beaver et al., 2007), recettore dopaminergico appartenente alla stessa famiglia) o all'interazione geni-ambiente. In particolare, il rischio di comportamento criminale può essere influenzato da un'interazione tra il gene DRD2 e l'aver subito abuso fisico (Vaske, Wright & Beaver, 2011) e l'effetto del gene DRD4 così come del già discusso polimorfismo 5-HTTLPR appare anch'esso strettamente dipendente da fattori ambientali (Nobile et al., 2007).

Come sopra riportato, l'enzima COMT, in quanto implicato nella regolazione dei livelli di dopamina a livello sinaptico, è anch'esso considerato tra gli ipotetici modulatori dell'aggressività. La delezione di entrambe le copie del gene nel topo (COMT-/COMT-) comporta alterazioni delle risposte emotive con incremento dei livelli di ansia, mentre la perdita di una sola copia del gene (COMT+/COMT-) è stata associata ad incremento dei comportamenti aggressivi (Gogos et al., 1998). Il polimorfismo Val158Met (che comporta una sostituzione aminoacidica in posizione 158) è funzionalmente rilevante dal momento che l'allele Met158 determina una riduzione di almeno 2 volte dell'attività enzimatica (Strous, Bark, Parsia, Volavka & Lachman, 1997), con conseguente aumento dei livelli cerebrali di dopamina. Tale allele è stato associato a varie condizioni psichiatriche correlate o predisponenti a comportamenti aggressivi, in particolare tratti di personalità caratterizzati da maggior livello di rabbia (Rujescu et al., 2002) e aggressività (Kulikova et al., 2008; Brennan et al., 2011), maggior livello di aggressività e comportamenti antisociali in soggetti affetti da schizofrenia (Strous, Bark, Parsia, Volavka & Lachman, 1997; Lachman, Nolan, Mohr, Saito & Volavka, 1998; Han, Park, Na, Kee & Lee, 2004; Zammit et al., 2004) e impulsività in donne affette da disturbo borderline di personalità in interazione con eventi di vita traumatici (Wagner et al., 2010). L'associazione tra la variante Met e comportamenti violenti in pazienti affetti da schizofrenia è stata confermata da una recente meta-analisi, che ha riscontrato un effect size del genotipo a rischio pari a 1.75 (Bhakta, Zhang & Malhotra, 2012). Inoltre, l'allele Met è stato identificato come fattore associato ad incremento dei comportamenti aggressivi, specie aggressività diretta, nei bambini (Albaugh et al., 2010), fenotipo che recentemente ha dimostrato un trend di associazione anche con altri polimorfismi del gene (rs6269, rs4818) (Hirata, Zai, Nowrouzi, Beitchman & Kennedy, 2012). La rilevanza del polimorfismo nel modulare i comportamenti impulsivo-aggressivi è stata dimostrata anche attraverso studi di neuro-imaging funzionale, da cui è emersa l'attivazione differenziale di aree cerebrali corticali in soggetti esposti a uno specifico task atto a valutare la tendenza all'agito impulsivo in relazione all'allele di cui erano portatori (Shehzad, DeYoung, Kang, Grigorenko & Gray, 2012).

Infine, l'enzima dopamina beta-idrossilasi (DBH) è responsabile della biosintesi della noradrenalina a partire dalla dopamina, e la mancanza del gene (DBH-/DBH-) nell'animale di laboratorio determina completa assenza dei comportamenti aggressivi (Marino, Bourdelat-Parks, Cameron Liles & Weinshenker, 2005). DBH è espresso sia nel SNC che periferico, fornendo quindi il vantaggio di poterne valutare l'attività a livello plasmatico, fatto che ha permesso

di identificare una serie di polimorfismi associati a ridotti livelli della proteina, tra cui in particolare rs1611115, responsabile di una variazione del 35-52% dell'attività periferica di DBH (Zabetian et al., 2001). Oltre al dosaggio dei livelli plasmatici di DBH, un altro test di semplice attuazione è stato proposto per identificare la presenza di polimorfismi associati ad alterazioni nella produzione dell'enzima. Infatti, il gene che codifica per DBH è in linkage disequilibrium con il gene ABO (codificante per la proteina responsabile del gruppo sanguigno), cioè le varianti di DBH vengono trasmesse associate alle varianti di ABO di generazione in generazione. Di conseguenza, se venisse confermata l'associazione del gene ABO con il gene DBH, si potrebbe prendere in considerazione la messa a punto di un test basato sulla tipizzazione ABO a partire da cellule ematiche ai fini di valutare la presenza di polimorfismi associati a tratti di personalità impulsivo-aggressivi (Hobgood, 2011). Pochi dati sono tuttavia disponibili riguardo alla possibile ripercussione varianti di DBH sul comportamento umano, e riguardano un aumento dei comportamenti impulsivo-aggressivi in soggetti portatori del genotipo T/T di rs1611115 (Hess et al., 2009).

In conclusione, il sistema dopaminergico è implicato nel rischio di comportamenti impulsivo-aggressivi in quanto mediatore essenziale dei meccanismi che sostengono il reward, cioè il rinforzo positivo che segue uno stimolo gratificante come la sopraffazione di un nemico attraverso uno scontro fisico. I geni con maggior evidenza di un possibile effetto modulante sull'attività del sistema dopaminergico sono SLC6A3 (trasportatore della dopamina) e COMT, quest'ultimo specie per quanto riguarda il rischio di agiti violenti negli individui affetti da schizofrenia.

### 3. Sistemi neuro-ormonali

#### 3.1 Steroidi sessuali

Gli steroidi sessuali (estrogeni ed androgeni) sono stati implicati nella modulazione dell'aggressività, come suggerito dalle evidenti differenze nei comportamenti aggressivi tra genere maschile e femminile. Per esempio, negli USA dati messi a disposizione dal governo indicano che in tale paese gli uomini hanno 10 volte la probabilità di commettere un omicidio rispetto alle donne (<http://www.ojp.usdoj.gov/bjs/>). In questo paragrafo verrà preso in esame il ruolo dei recettori degli estrogeni e degli androgeni, in quanto l'espressione dei rispettivi geni è stata implicata nella modulazione delle differenze inter-individuali dei comportamenti aggressivi sia nel genere maschile che femminile. Infatti i livelli plasmatici di testosterone non sono stati correlati in maniera univoca all'aggressività negli uomini (Craig & Halton, 2009), mentre si ipotizza che la sensibilità dei tessuti bersaglio agli ormoni sessuali, mediata appunto dai rispettivi recettori, possa giocare un ruolo chiave (Rosvall et al., 2012). Gli steroidi sessuali e i loro recettori sono ritenuti coinvolti soprattutto nella mediazione dei comportamenti aggressivi reattivi (o difensivi) genere-specifici (van Honk, Harmon-Jones, Morgan & Schutter, 2010).

Il recettore degli estrogeni umano comprende due isoforme, dette alfa e beta (codificate dai geni ESR1 e ESR2,

rispettivamente), in relazione all'affinità con cui vengono legati i vari tipi di estrogeni e alla distribuzione tissutale (Nilsson et al., 2001), ed in particolare ESR1 sembra rivestire un ruolo di rilievo nella regolazione dei comportamenti aggressivi. In modelli murini di sesso femminile privati di entrambe le copie del gene ESR1 è stata osservata una riduzione del comportamento genitoriale concomitante ad aumento dei livelli di aggressività, mentre nei maschi è stata dimostrata una riduzione dei comportamenti aggressivi genere-specifici (Ogawa et al., 1998). È stato inoltre osservato che la somministrazione di testosterone era completamente inefficace nel ripristinare i comportamenti aggressivi tipicamente maschili negli animali gonadectomizzati privi di entrambe le copie del gene, mentre tali comportamenti venivano ripristinati nei topi gonadectomizzati ma dotati del gene ESR1 (Ogawa et al., 1998). Questi dati dimostrano come il recettore degli estrogeni alfa intervenga in maniera genere-specifica nel regolare i comportamenti parentali e l'aggressività reattiva.

Una serie di polimorfismi è stata identificata nel gene umano ESR1, ma il loro significato funzionale è tuttora poco chiaro (Pavlov, Chistiakov & Chekhonin, 2012). In particolare, gli alleli lunghi di una sequenza polimorfica di nucleotidi TA sono stati correlati a tratti antisociali nell'uomo (Prichard, Jorm, Mackinnon & Easteal, 2007), disturbo della condotta (Comings et al., 2000) e tratti di personalità caratterizzati da maggior grado di irritabilità nelle donne (Westberg et al., 2003).

Se ESR1 appare di primaria importanza nel regolare l'aggressività reattiva genere-specifica, i topi maschi con recettore degli androgeni (AR) mutato (ipofunzionante) mostrano invece livelli di aggressività reattiva conservata, facendo quindi ipotizzare che AR non sia indispensabile alla mediazione di tale spettro di comportamenti nell'animale (Scordalakes & Rissman, 2004). Tuttavia, in modelli animali più sofisticati, l'espressione del gene AR in specifiche aree cerebrali è stata correlata al livello di aggressività reattiva sia nel maschio che nella femmina (Rosvall et al., 2012), facendo emergere un modello più complesso di regolazione di tali comportamenti. Nell'ambito del gene AR è stato descritto un polimorfismo di particolare interesse, rappresentato da un variabile numero di ripetizioni della sequenza nucleotidica CAG, con gli alleli più lunghi associati a ridotta funzionalità del recettore (Chamberlain, Driver & Miesfeld, 1994). Gli alleli brevi di tale polimorfismo sono stati correlati alla tendenza a maggiori livelli di aggressività sia verbale che fisica, sia in popolazioni europee che asiatiche (Jonsson et al., 2001; Prichard, Jorm, Mackinnon & Easteal, 2007; Westberg et al., 2009), incluso il rischio di comportamento criminale violento (Rajender et al., 2008).

### 3.2 Asse ipotalamo-ipofisi-surrene

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene rappresenta il sistema neuro-endocrino endogeno deputato alla regolazione della produzione del cortisolo, ormone implicato nelle complesse risposte di adattamento allo stress. Condizioni che comportano stress acuto determinano il rilascio ipotalamico di ormone stimolante il rilascio di corticotropina (CRH) e del peptide arginina vasopressina (AVP), i quali a loro volta stimolano il rilascio di ormone adrenocorticotropo da parte

dell'ipofisi. Tale ormone stimola quindi la produzione di cortisolo da parte del surrene. Ne consegue che alterate risposte emozionali in condizioni di stress legate a difettoso funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene possano incrementare il rischio di aggressività di tipo reattivo (Craig & Halton, 2009). Coerentemente a tale ipotesi, ridotti livelli di cortisolo salivare sono stati correlati a maggior esternazione comportamentale dello stress individuale (Shirtcliff, Granger, Booth & Johnson, 2005), a ridotta sensibilità emozionale (Loney, Butler, Lima, Counts & Eckel, 2006) e disturbi del comportamento di tipo antisociale negli adolescenti (Popma et al., 2007). Tuttavia, tali risultati sono stati ottenuti in maschi adolescenti e possono non essere generalizzabili ad altre fasce d'età ed al sesso femminile (Yu & Shi, 2009), inoltre un ulteriore studio ha riscontrato maggiori livelli di cortisolo salivare in maschi con disturbo della condotta, specie in presenza di maggiori livelli di aggressività reattiva (van Bokhoven et al., 2005). Se il quadro non è completamente chiaro per quanto riguarda le modificazioni dell'attività ipotalamo-ipofisi-surrene in soggetti con alterazioni comportamentali in senso aggressivo, le conoscenze attuali sono ancora più scarse riguardo al possibile effetto di polimorfismi genetici. Una serie di loci polimorfici è stata infatti identificata a livello del gene umano codificante per il recettore dei glucocorticoidi (NR3C1) (Craig & Halton, 2009), tuttavia dati riguardo il possibile ruolo di tali varianti sulla predisposizione a maggiori livelli di aggressività non sono ancora disponibili nell'uomo, sebbene risultati preliminari ottenuti nell'animale indichino una possibile associazione (Murani et al., 2010). Dati ottenuti sull'uomo riguardano invece FKBP5, proteina che regola negativamente l'attivazione del recettore dei glucocorticoidi. Nell'uomo, polimorfismi del gene FKBP5 sono stati associati ad aumentata espressione della proteina regolatrice e conseguentemente resistenza ai glucocorticoidi e possono modulare il rischio di comportamenti aggressivi selettivamente in individui con storia di trauma infantile (Bevilacqua et al., 2012), evidenziando ancora una volta il ruolo fondamentale dell'ambiente nella determinazione del rischio di atti di violenza. Infatti, il verificarsi di trauma infantile costituisce un fattore in grado di alterare la responsività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (De Bellis et al., 1994; Roy, 2002; Heim, Plotsky & Nemeroff, 2004), aumentando il rischio di patologie psichiatriche ed alterazioni comportamentali disfunzionali.

In quanto attore fondamentale nell'ambito della risposta neuro-endocrina allo stress, AVP è stato studiato in relazione ad una serie di risposte comportamentali, ed il rilascio di AVP è stato correlato a comportamenti aggressivi in una varietà di specie animali (Ferris, 1996; Albers & Bamshad, 1998), con effetto dipendente dall'area cerebrale considerata (Veenema & Neumann, 2008). Nell'uomo, ridotti livelli di AVP nel liquor cerebro-spinale sono stati associati a storia di comportamento aggressivo in individui affetti da disturbo di personalità (Coccaro, Kavoussi, Hauger, Cooper & Ferris, 1998). Una variante del gene codificante per AVP (1084A>G) è stata associata ad alti livelli di aggressività in un modello animale (Murani et al., 2010), ma dati ottenuti sull'uomo sono tutt'ora assenti. Occorre infine considerare che il rilascio di AVP appare regolato negativamente dal sistema serotoninergico, come suggerito da interazioni anatomiche tra i neuroni contenenti AVP e neuroni



serotonergici nell'ipotalamo anteriore e da modelli animali in cui micro-iniezioni di AVP in tale regione encefalica causavano aggressività che veniva inibita dalla somministrazione sistemica di fluoxetina (antidepressivo della classe SSRI) (Ferris et al., 1997).

## 4. Discussione

### 4.1. Genetica e aggressività: conoscenze effettive

I dati disponibili indicano che l'aggressività umana è il risultato della complessa interazione tra fattori genetici ed ambientali (Figura 1), senza la possibilità al momento attuale di identificare e quantificare in maniera chiara il contributo di singoli fattori. Nella presente revisione sono stati discussi i geni coinvolti nella regolazione dell'attività dei principali sistemi neuro-endocrini implicati nella modulazione dei comportamenti aggressivi, e sono emersi come geni candidati più consistentemente associati a tale fenotipo SLC6A4, MAOA e COMT, i quali giocano un ruolo chiave nella neurotrasmissione monoaminergica. Tuttavia, i geni coinvolti sono sicuramente molteplici, e come per altri tratti complessi, ognuno è responsabile di un effetto modesto, che può risultare additivo o in interazione con quello derivante da altri geni. Si vengono quindi a generare combinazioni complesse in cui lo sbilanciamento di un elemento del sistema in una direzione può essere o meno compensato dall'effetto di altri elementi. I sistemi biologici si caratterizzano infatti per un notevole livello di ridondanza, cioè possibilità di mantenere una funzione attraverso vie alternative o, in altre parole, un relativamente alto livello di tolleranza verso perturbazioni che si possono verificare in un punto del sistema. Lo stesso codice genetico viene detto 'degenerato', in quanto grazie a tale ridondanza è possibile che mutazioni puntiformi non producano alcuna alterazione del prodotto del DNA. Un altro esempio riguarda il sistema serotonergico, nel cui ambito meccanismi di feedback sono in grado di mantenere l'omeostasi e fanno sì che i polimorfismi genetici producano effetti minori rispetto a quanto atteso (Best, Nijhout & Reed, 2010). In tale contesto, la variante genetica che in modo più consistente ha mostrato di essere associata al rischio di agiti impulsivo-aggressivi 5-HTTLPR (gene SLC6A4, codificante per il trasportatore della serotonina) è stimata non essere responsabile di più del 5% della varianza interindividuale dei comportamenti aggressivi nell'uomo, con odds ratio (OR) dell'allele *s* compreso tra 2 e 3 (Pavlov, Chistiakov & Chekhonin, 2012). Tali valori non consentono lo sviluppo di un test genetico in grado di quantificare il rischio di comportamenti aggressivi nell'uomo con adeguata sensibilità e specificità, cioè adeguata probabilità di discriminare correttamente un soggetto 'aggressivo' da uno 'non aggressivo' in relazione alla presenza di una serie di varianti genetiche. Al contrario, test genetici sono stati messi a punto per determinare la probabilità di osservare fenotipi più semplici, cioè dipendenti in larga misura da una o poche varianti genetiche. Per esempio, la risposta ad alcuni trattamenti anti-tumorali dipende in maniera essenziale da un gene o da un determinato insieme di geni, che possono o meno essere mutati nelle cellule tumorali, permettendo di validare test genotipici per deter-

minare la strategia terapeutica più indicata (Slodkowska & Ross, 2009) o sviluppare farmaci che hanno come specifico target cellulare il prodotto di un gene mutato (Rowley, 1973). Oppure altri test genotipici sono stati dimostrati affidabili nel predire il rischio di sviluppare effetti collaterali particolarmente gravi ad alcuni farmaci, come nel caso di varianti genetiche del citocromo CYP2D6, singolo enzima coinvolto nel metabolismo dell'anticoagulante warfarin (Higashi et al., 2002), farmaco in grado di causare emorragie potenzialmente letali.

Data la complessità dei comportamenti umani e l'influenza fondamentale esercitata dall'ambiente, anche se ipotizzissimo di identificare tutti i geni ed i polimorfismi implicati nel modulare l'aggressività, con ogni probabilità non sarebbe comunque possibile definire con sufficiente accuratezza il rischio di commettere crimini violenti. Numerosi studi hanno dimostrato come l'effetto sui livelli di aggressività di una serie di geni (e.g. SLC6A4, MAOA, COMT, FKBP5) sia dipendente dal verificarsi o meno di eventi stressanti o traumatici, per cui la stessa variante genetica potrebbe non influire per nulla sul rischio di comportamenti aggressivi in soggetti non esposti al fattore ambientale, che assume quindi il ruolo di fattore 'slatentizzante', e d'altra parte potrebbe influire in misura differente in base al grado di contributo ambientale.

### 4.2. Neuroscienze ed imputabilità

Se fino alla promulgazione del codice penale tuttora vigente, il cosiddetto codice Rocco del 1930, la psichiatria, ancorata ad una visione organicista e positivista, forniva alla necessità esplicativa della giustizia, in merito ai molteplici problemi giuridici nei quali entrava in gioco la malattia mentale, elementi ritenuti chiari e definitivi, la progressiva messa in discussione di questo modello positivistico della patologia psichica, ha generato una inevitabile "crisi" nel rapporto fra giustizia e psichiatria (Ponti & Merzagora, 1993). Gli influssi della psicopatologia fenomenologica, della psicoanalisi, della psichiatria sociale, della psicofarmacologia, determinando, infatti, una nuova e più articolata percezione della malattia mentale, tale che l'attività mentale patologica e non, pur trovando la propria "matrice" nel substrato cerebrale, non rappresenta esclusivamente il "prodotto" del cervello, ha comportato la messa in discussione degli schematismi di un tempo rispetto alla responsabilità e alla imputabilità, creando una progressiva discrasia nel rapporto fra psichiatria/giustizia. Accanto alle immutate esigenze esplicative di un diritto che richiede che lo psichiatra forense, attraverso gli strumenti conoscitivi propri della psichiatria, si esprima sulla capacità di intendere e di volere, presupposto dell'imputabilità e quindi della responsabilità penale, asse portante del sistema sanzionatorio in vigore, si staglia una psichiatria che, invece, non può che fornire una funzione ermeneutica, evidenziandosi, in tal modo, un problema di armonizzazione, di traducibilità fra sapere psichiatrico ed esigenze di giustizia. Mentre da una parte, infatti, l'attuale codice penale rimanda ad una concezione della malattia mentale ancorata allo stato della conoscenza del 1930, continuando ad esigere, per così dire, quelle certezze che la psichiatria positivistica del tempo aveva trasfuso nel

diritto e che esso aveva fatto proprie (Ponti & Merzagora, 1993; Bizzarri, 2010), la debolezza intrinseca del sistema epistemologico psichiatrico, per la mancanza di un unico modello scientifico teorico di riferimento, per il deficit di conoscenze sul versante eziologico, nonché per la indeterminatezza della definizione stessa di infermità mentale, impoverisce il valore di un riconoscimento diagnostico quando questo deve essere adottato in ambito forense in tema di imputabilità.

In tale contesto, percepito peraltro anche dai giuristi che sottolineano “la crescente difficoltà per la psichiatria odierna –trasformatasi ormai in una sorta di rassegnata presa d’atto– di distinguere con sicurezza e precisione tra sanità ed infermità mentale (non è un caso che le classificazioni nosografiche in materia si stiano progressivamente espandendo), di pervenire ad una precisa diagnosi delle patologie psichiatriche ed, a maggior ragione, di valutare la capacità di intendere e di volere dei portatori di disturbo mentale” (Trib. di Como, sent. del 25.05.2011), si inseriscono dunque le risultanze di “imaging cerebrale” e di “genetica molecolare”, quale tentativo di “ridurre la variabilità diagnostica e di offrire risposte meno discrezionali rispetto a quelle ottenibili col solo metodo di indagine tradizionale clinico” (Trib. di Como, sent. del 25.05.2011) onde cogliere il “senso” di comportamenti antigiuridici posti in essere da soggetti che presentano quadri clinici sempre più complessi e di difficile collocazione nosografica (Luberto, 2007).

In realtà, sebbene l’universo giuridico, nell’immutato bisogno di avere risposte esplicative di determinati comportamenti antigiuridici e di conciliare il grado di certezza della prova, richiesta dal diritto, con l’incertezza scientifica che caratterizza il grado di imputabilità (Bizzarri, 2010), guardi a queste metodiche con estremo interesse, in quanto procedure considerate “maggiormente fondate sull’obiettività e sull’evidenza dei dati” (Trib. di Como, sent. del 25.05.2011), i rapporti fra neuroscienze, genetica comportamentale e diritto rimangono complessi e spesso discordi; infatti accanto ad autori che affermano perentori che “ (...) new neuroscience will change the law, not by undermining its current assumptions, but by transforming people moral intuitions about free will and responsibility” (Greene & Cohen, 2004), un’altra corrente di pensiero ritiene invece che le deduzioni tratte dalle sperimentazioni neuroscientifiche e dalle risultanze della genetica comportamentale, non possano essere traslate sic et simpliciter in ambito giuridico per risolvere i problemi dell’imputabilità (Gazzaniga, 2005) (Gazzaniga & Steven, 2005; Eastman & Campbell, 2006) (Eastman & Campbell, 2006). La questione non appare di poco conto se si considera che il rapporto neuroscienze/imputabilità, riguardando i confini stessi fra normalità e patologia mentale, presenta inevitabili riflessi sulla nozione di infermità, coinvolgendo il significato stesso del concetto di “libero arbitrio”, ovvero della libertà di scelta fra diverse alternative, che rappresenta il fondamento del significato di responsabilità come emerge dal nostro codice penale, il quale, frutto della cd. Scuola Eclettica, coniuga il principio di responsabilità con quello di pericolosità.

Sebbene nel mondo anglosassone da più parti della comunità psichiatrica forense vengano espressi dubbi e perplessità sull’utilizzabilità attuale delle tecniche di neuroimaging nelle aule di giustizia (Buchanan & Leese, 2001), tanto che nel 2002 un dibattito presso la Royal Institution of Great Britain ha concluso che le neuroscienze

non sono ancora in grado di comprovare “un rapporto inequivocabile fra struttura cerebrale e comportamento” (Umani Ronchi, 2009) ed anche i giuristi, in merito all’applicabilità degli standard legali sui quali valutare l’ammissibilità di tali metodiche come prova scientifica, sembrano dividersi fra sostenitori del cd. Frye test (Stati Uniti vs Frye, 1923), secondo il quale una prova scientifica è ammissibile se basata su di una metodologia che abbia guadagnato una accettazione generale nel campo di propria appartenenza e, di contro, sostenitori del cd. il Daubert standard (Daubert vs Merrill Dow Pharmaceuticals Inc., 1993), che stabilisce che sia solo il giudice a doversi pronunciare sulla validità o meno di una prova proposta in dibattimento, basandosi sulla contemporanea presenza di quattro criteri (1. la teoria o la tecnica è una conoscenza scientifica che può essere o è stata testata, ovvero deve essere espressione di conoscenze scientifiche adeguatamente validate; 2. la teoria o la tecnica deve essere stata sottoposta a peer review in pubblicazioni scientifiche, ovvero essere stata soggetta a revisione critica da più parti (determinazione di limiti e bias); 3. vi è una percentuale di errore nota o potenziale; 4. vi è una generale accettazione da parte della comunità scientifica), ciò nondimeno l’impiego delle neuroscienze e della genetica molecolare si sta verificando con crescente frequenza nelle aule giudiziarie degli Stati Uniti (Ruberto, 2011).

L’atteggiamento della giurisprudenza del nostro paese rispetto all’eventuale utilizzo di tecniche di accertamento della verità mutuata dalla ricerca neuro-scientifica è stato generalmente connotato da una certa prudenza, anche in relazione al dato normativo di cui agli artt. 188 e 189 c.p.p. inerenti, rispettivamente, alla “libertà morale della persona nell’assunzione della prova” e alle “prove non disciplinate dalle leggi”. Tuttavia tale posizione ha subito nell’ultimo decennio un evidente cambiamento come si osserva, ad esempio, comparando l’atteggiamento della Corte tenuto in merito al ruolo assunto dalle risultanze di neuro-imaging nel caso Stefanin, condannato all’ergastolo in sentenza definitiva dalla Suprema Corte il 7 febbraio 2002, rispetto a posizioni più recenti nelle quali viene data dal collegio giudicante una evidente rilevanza agli esiti degli accertamenti di tipo genetico e di neuro-imaging funzionale per il riconoscimento di una condizione di semi-infermità mentale, in virtù del fatto che l’imputato sarebbe portatore di “una vulnerabilità genetica” che lo avrebbe reso “particolarmente reattivo in termini di aggressività e, conseguentemente, vulnerabile, in presenza di situazioni di stress” (Corte d’Assise d’Appello di Trieste del 01/10/2009) e in quanto “è emersa nella periziana alterazioni della densità della sostanza grigia in alcune zone chiave del cervello, in particolare nel cingolo anteriore, un’area del cervello che ha la funzione di inibire il comportamento automatico e sostituirli con un altro e che è coinvolto anche nei processi che regolano la menzogna, oltre che nei processi di suggestionabilità ed autosuggestionabilità e nella regolazione delle azioni aggressive”, oltre al fatto che “[...] possiede tre alleli sfavorevoli, ovvero alleli che conferiscono un significativo aumento del rischio di sviluppo di comportamento aggressivo, impulsivo” (Tribunale di Como, sentenza del 20/05/2011).

Accanto ad una letteratura sempre più numerosa divisa fra sostenitori e detrattori sull’utilizzo in tribunale delle neuroimmagini e della genetica molecolare, le pronunce di queste due sentenze, rendono quanto mai opportuna una

riflessione su questo tema, che, a nostro avviso, non può che essere affrontata in termini di metodologia criminologica e medico-legale, onde evitare di confondere “fatti” con “interpretazioni”.

Innanzitutto per poter valutare correttamente il reale valore probatorio di queste metodiche nel processo penale, bisogna necessariamente fare riferimento all'oggetto stesso dell'indagine, ovvero alla studio del crimine ed in particolare della criminogenesi di condotte delittuose. A tal proposito è necessario ricordare che la criminalità è un comportamento definito come tale per convenzione sociale, variabile a secondo del mutare delle culture e delle norme e, pertanto, lo studio della condotta criminosa deve essere effettuato nella più ampia prospettiva possibile in un'ottica prettamente biopsico-sociale (Ponti, 2008). Un aspetto del comportamento criminale, analizzato da un punto di vista biologico, riguarda la relazione fra aggressività umana e criminalità violenta. Come ampiamente discusso nel corso della presente revisione, numerosi studi di neuroimaging e di genetica hanno rilevato alterazioni o polimorfismi più frequenti in popolazioni di soggetti che avevano manifestato comportamenti violenti, scarso controllo dell'emotività e delle pulsioni, intolleranza alle frustrazioni, ma non esistono evidenze convincenti che tali marcatori possano anche predire il rischio di crimini violenti, in quanto i risultati in tal senso sono scarsi e non replicati (Guo, Roettger & Shih, 2007; Rajender et al., 2008; Vaughn, 2009). Infatti la condotta criminosa è la risultante di numerose variabili fra loro interagenti (biologiche, ambientali, psicologiche, familiari, sociali; Figura 1), che rappresentano il retroscena di una condotta anti-giuridica che si esprime in una particolare “situazione”, ovvero in un momento del percorso esistenziale in cui si embricano eventi contingenti, ambientali, relazioni interpersonali e personalità del soggetto (Scudellari, Bologna, Spigonardo & Moscatello, 2006); fra di essi la predisposizione biologica a comportamenti aggressivi, scarsamente pianificati, rappresenta senz'altro un fattore di rischio che, tuttavia, non riveste alcun determinismo rispetto alla commissione di reati. I meccanismi automatici di regolazione dell'aggressività sono il frutto di un'interazione fra fattori biologici e fattori ambientali, primi fra tutti le modalità di interazione con le figure di attaccamento primarie, che possono agire sulla maturazione del substrato neurobiologico di regolazione degli impulsi e della previsione delle proprie azioni; tuttavia affinché l'aggressività quale mero strumento istintuale, diventi violenza, ovvero un comportamento finalizzato ad acquisire o aumentare potere, è necessario che subisca l'influsso di quell'insieme di norme, valori, credenze, regole che, provenienti dalla cultura di appartenenza, vengono modulate dal complesso dei valori etici e morali propri del singolo individuo (Ponti, 2008). La variabilità genetica individuale e le variazioni del funzionamento di alcune aree cerebrali possono incrementare la carica pulsionale aggressiva, ma non l'aggressività, cioè quell'atteggiamento psichico finalizzato al raggiungimento di un fine vantaggioso, attraverso la prevaricazione del prossimo, che risulta essere espressione della libertà di scelta e quindi della responsabilità del soggetto. Infatti come sottolineato da (Ponti, 2008) “se sono prefissati i circuiti neurofisiologici che devono attivarsi al fine generico di raggiungere un obiettivo o per poter effettuare previsioni, non vi è alcuna imperatività nelle strutture cerebrali che obblighi a scegliere proprio quell'obiettivo o effettuare proprio quella previ-

sione”, in quanto “ il singolo individuo è pur sempre in grado di scegliere e di orientare gli infiniti programmi e circuiti insiti nella sua organizzazione cerebrale [...] così che la struttura innata costituisce semplicemente lo strumento per organizzare il pensiero, ma siamo noi a dirigere la mente nel senso prescelto”.

Altra questione fondamentale per poter valutare l'effettivo contributo delle tecniche di neuro-imaging e di genetica molecolare in relazione all'imputabilità riguarda il significato del “valore di malattia dell'atto” (Ruberto, 2011). La questione rilevante, infatti, ai fini della valutazione dell'imputabilità, è la determinazione dello stato di mente dell'autore di reato nel momento in cui ha commesso il fatto e il riflesso dello stato psicopatologico sulla capacità di intendere e di volere. Occorre cioè dimostrare che un determinato disturbo psichico abbia prodotto uno stato di infermità tale da incidere, al momento in cui il soggetto ha commesso il fatto, sullo stato di mente dell'autore del reato annullandone o compromettendone gravemente la capacità di intendere e di volere, tale che il fatto-reato, risultando epifenomeno dell'infermità rilevata, ovvero trovando in essa la propria genesi e compimento, assurga a “valore di malattia”, quale espressione del rapporto causale fra disturbo psicopatologico e condotta-reato (cd. metodo “psicopatologico-normativo”). Per poter riconoscere ad una grave condotta delittuosa il “valore di malattia dell'atto” è necessario operare una valutazione metodologica corretta ed articolata che permetta di ricostruire, attraverso l'integrazione di conoscenze biologiche, psicologiche e sociologiche, la “storia di vita” del soggetto criminale, ovvero l'analisi progressiva della biografia, unico vero elemento che può consentire di individuare lo “sviluppo della personalità”, inteso come modo di “essere-nel-mondo” del soggetto, ai fini dell'accertamento della responsabilità al momento del fatto reato (Balloni, 2004). Particolarmente utile, a tal fine, può risultare l'impiego di un approccio antropo-fenomenologico, che, in quanto espressione delle scienze umane e dell'esercizio della complessità, trova nel comportamento criminale, il quale ricordiamo, non rappresenta un “fatto naturale”, ma un “fatto sociale” definito convenzionalmente e mutevole con il mutare della società (Ponti, 2008), un privilegiato oggetto di indagine, espressione di una realtà complessa, articolata, multiforme in cui la comprensione del fenomeno può essere favorita solamente da una visione integrata in cui i vari fattori concorrono fra loro attraverso una causalità circolare. L'atteggiamento fenomenologico, infatti, non è rivolto alla ricerca di una spiegazione causale, tipica delle scienze naturali, ma alla comprensione, proprie delle scienze dell'uomo, che permetta di penetrare nella vita soggettiva del soggetto attraverso l'ascolto alle parole e ai resoconti personali, espressione di singolari ed irripetibili modi di essere-nel-mondo, di “intenzionare” il mondo (Rossi Monti 2002). Lo studio del modo di essere della persona, quale complesso intreccio fra risonanze interiori, relazioni interpersonali, ambiente, eventi contingenti, avviene per mezzo dell'ascolto e della ricostruzione interpretativa (analisi strutturale) delle esperienze direttamente vissute dal soggetto, in cui riconoscere un'unità di significato, un senso, all'interno della sua storia di vita. L'attenzione alla narrazione dei fatti, al disvelamento biografico, ovvero ai “tempi”, ai “modi” e alle “forme” attraverso cui si dipana il racconto, consente di rendere intellegibile quella “storia interiore di vita” che permette di evidenziare il senso fonda-

mentale delle scelte del singolo, attraverso cui riconoscere l' "autentica essenza", il "nucleo più profondo", il modo di essere nel proprio percorso psico-evolutivo. Questa attenzione al vissuto dell'esaminando appare fondamentale in un contesto psichiatrico-forense in cui "la conoscenza dell'altro non può avvenire nel senso semplicistico dell'obiettivazione fotografica, ovvero secondo un approccio insensibile a cogliere gli aspetti emozionali, affettivi e i risvolti simbolici del singolo" (Muscatello, 1997), ma, attraverso il ricorso alle conoscenze di matrice antropo-fenomenologica, sia teso ad illuminare "la storia interiore", "il mondo di vita" del soggetto, quali elementi che permettono di accedere ad una dimensione ermeneutica della conoscenza dei fenomeni psico(pato)logici (Barbieri, 2005). In tal senso l'importanza di un approccio metodologico di derivazione fenomenologica, permettendo di accedere ad una comprensione più profonda delle istanze fondamentali secondo le quali un individuo si va sviluppando nella sua storia vitale, permette di disvelare le ragioni di condotte anche criminali quale espressione del suo "agire-nel mondo"; solo così, ponendo attenzione alla storia del singolo individuo e al suo stile di rapporto con il Sé e con il mondo degli altri, ovvero alla "Presenza" (Dasein) che è sempre "co-presenza" (Mit-dasain), risulterà possibile comprendere se una condotta- reato assurga a "valore di malattia", ovvero venga a rappresentare quel quid novi, quel quid pluris che, attraverso l'analisi delle usuali direttive di vita, del modo di "essere-nel-mondo" del soggetto, consente di ritenere che l'atto criminoso, ponendosi "di-traverso" rispetto ad un modello unitario di funzionamento (anche se per il senso comune può sembrare caratterizzato da una scarsa consequenzialità logica) assurga a epifenomeno di un'infermità giuridicamente rilevante, ovvero incidente sulle capacità dell'intelligere e del velle (Ruberto, 2011). Queste riflessioni appaiono particolarmente pregnanti considerando il rapporto fra disturbi di personalità ed imputabilità, ed in particolar modo quando questi possano costituire causa idonea ad escludere o grandemente scemare, in via autonoma e specifica la capacità di intendere e di volere del soggetto agente ai fini degli articoli 88 e 89 c.p. Alla luce, infatti, della sentenza di Corte di Cassazione, Sezioni Unite, n. 9163 del 2005, che ha precisato che anche i disturbi di personalità possono "costituire infermità anche transeunte" a patto però di "trattarsi di un disturbo idoneo a determinare [...] una situazione di assetto psichico incontrollabile ed ingestibile [...] che, inconsapevolmente rende l'agente incapace di esercitare il dovuto controllo sui propri atti, di conseguentemente indirizzarli, di percepire il disvalore sociale del fatto, di autonomamente, liberamente autodeterminarsi", il problema rilevante che investe le aule dei tribunali, con pareri spesso discordi fra i periti, riguarda proprio, non tanto la diagnosi di disturbo di personalità, ma il livello di gravità dello stesso e la sua incidenza sulla capacità di intendere e di volere. A tale proposito come sottolineato da alcuni autori (Fornari, 2008; Bizzarri, 2010), poiché i disturbi di personalità si caratterizzano come una modalità abituale di esperienza interiore e di comportamento che devia marcatamente rispetto alle aspettative di cultura dell'individuo e che si manifesta in due o più delle seguenti aree (cognitiva, affettiva, funzionamento interpersonale, controllo degli impulsi) secondo un modello abituale inflessibile e pervasivo (DSM IV-TR, 2000), va da sé che un disturbo di per-

sonalità potrà costituire infermità giuridicamente rilevante, in grado cioè di compromettere la capacità di autodeterminazione di un soggetto, non in quanto il fatto reato si correla semplicemente con tale disturbo, anche se rilevante in termini di disfunzione delle aree affettive, interpersonali, di gestione degli impulsi, etc., né sulla base di rilevanze di eventuali disfunzioni evidenziate con l'impiego di tecniche di neuroimaging che, fra l'altro, rappresentano una fotografia del funzionamento cerebrale del soggetto al momento dell'esecuzione dell'indagine, ma nulla ci dicono dello stato di mente dell'autore di reato al momento in cui ha commesso il fatto, ma solamente attraverso un'analisi, per così dire "dinamica", che cioè metta a confronto l'atto violento con il comportamento tenuto prima, durante e dopo il reato, per vedere se costituisca o meno quel quid novi che conferisce significato di malattia all'atto stesso.

Sebbene l'impiego delle neuroscienze e della genetica comportamentale rappresenti una innegabile fonte di informazione in merito alla "relazione mente-corpo", alle correlazioni fra meccanismi di regolazione dell'aggressività umana e comportamento, alle basi neurobiologiche di comportamenti antisociali e violenti, tuttavia, bisogna porre estrema attenzione al rischio di riduzionismo biologico qualora tali metodiche vengano impiegate in un approccio al problema del crimine in maniera neo-positivistica, reificando l'uomo e i suoi comportamenti, compreso quello criminale, ad una dimensione puramente biologica. Infatti, nonostante anche da parte dei sostenitori delle neuroscienze (Bianchi, 2009; Stracciari, Bianchi & Sartori, 2010) si evidenzia la necessità di un loro prudente impiego in campo forense, tuttavia l'inevitabile necessità da parte del diritto di avere elementi considerati il più oggettivi possibile, onde poter rispondere al quesito dell'imputabilità, fondamento del sistema penale, soprattutto in situazioni complesse quali quelle inerenti la correlazione fra disturbi di personalità e reato, rende quanto mai possibile una deriva in senso riduzionistico, fuorviante e pericolosa. A tale proposito, infatti, la disamina della sentenza del tribunale di Como del 20/05/2011, pur evidenziando che "una volta ottenuto l'ausilio della scienza psichiatrica che individua i requisiti bio-psicologici di una eventuale anomalia mentale, resta al giudice il compito di valutare la rilevanza giuridica dei dati forniti dalla scienza ai fini della rimproverabilità dei fatti commessi al suo autore, sulla base del complesso delle risultanti processuali e della valutazione logica e coordinata di tutte le emergenze", appare altresì evidente che nella decisione di concedere il vizio parziale di mente, "a fronte di conclusioni specialistiche sullo stato mentale dell'imputato [...] insanabilmente divergenti" (Tribunale di Como, sentenza del 20/05/2011), le risultanze dell'imaging cerebrale e di genetica molecolare abbiano avuto un ruolo fondamentale, elevando in tal modo un correlato neurale e genetico quale prova di un patologico funzionamento mentale, confondendo, a nostro avviso, ai fini della valutazione dell'imputabilità, infermità con valore di malattia dell'atto.

In conclusione per poter affrontare correttamente il problema della rilevanza delle neuroscienze e della genetica comportamentale in campo forense, non bisogna, a nostro avviso, mai dimenticare che "concetti come quelli di imputabilità, circonvenibilità, pericolosità sociale, incapacità a

consentire, ecc. chiamano in causa aspetti antropologici, criminologici, e normativi molto più ampi di quelli postulati dalla neuroanatomia, o dalla neuro-fisio-patologia” (Ruberto, 2011), ed, in particolare, che la responsabilità di un atto antigiuridico, quale espressione di una complessità antropologica individuale caratterizzata da una “libertà morale condizionata”, non può essere attribuita alle strutture neu-

ronali del cervello, ma, in quanto “costruzione sociale”, alla persona intesa nella propria realtà fenomenologica, ovvero espressione dell’intenzionalità del soggetto, del suo “essere-nel-mondo”, che è alla radice delle scelte fra le possibilità che gli si offrono (Ponti, 2008).

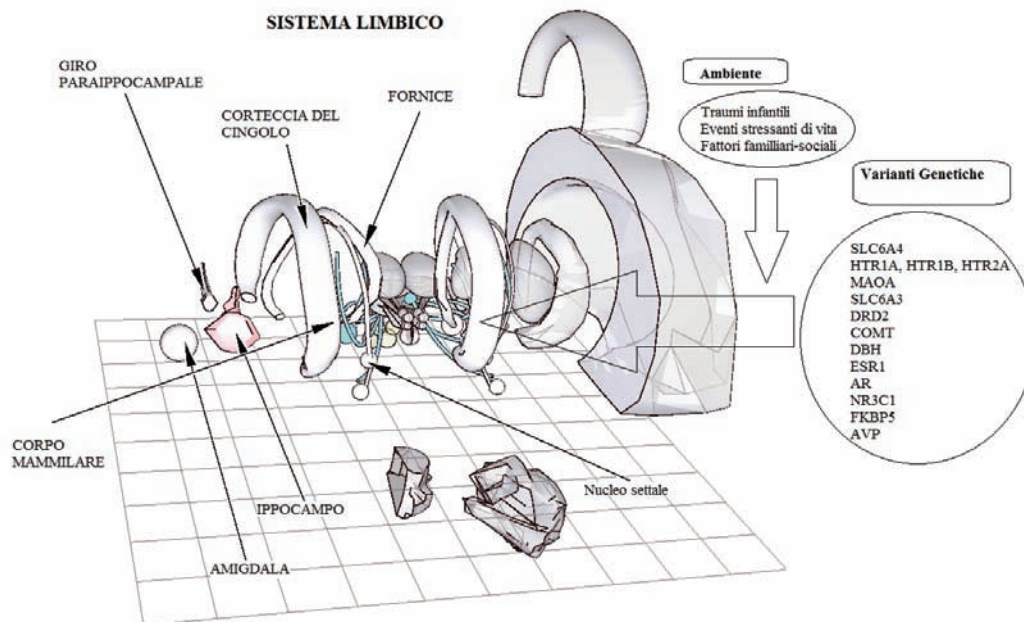


Figura 1

Rappresentazione del sistema limbico, implicato nel controllo dei comportamenti impulsivo-aggressivi. La variabilità inter-individuale è influenzata da multiple varianti genetiche, ciascuna delle quali fornisce un contributo di ridotta entità al rischio di comportamenti aggressivi (odds ratio tipicamente intorno a 2) e subisce l’effetto modulante di fattori ambientali, nell’ambito di complesse interazioni geni-ambiente.

## Bibliografia

- Albaugh, M.D., Harder, V.S., et al. (2010). COMT Val158Met genotype as a risk factor for problem behaviors in youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49, 841-849.
- Albers, H.E. & Bamshad, M. (1998). Role of vasopressin and oxytocin in the control of social behavior in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Prog Brain Res*, 119, 395-408.
- Armbruster, D., Mueller, A., Strobel, A., Kirschbaum, C., Lesch, K.P. & Brocke, B. (2010). Influence of functional tryptophan hydroxylase 2 gene variation and sex on the startle response in children, young adults, and older adults. *Biol Psychol*, 83, 214-221.
- Assal, F., Alarcon, M., Solomon, E.C., Masterman, D., Geschwind, D.H. & Cummings, J.L. (2004). Association of the serotonin transporter and receptor gene polymorphisms in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 61, 1249-1253.
- Azmitia, E.C., Jr. & McEwen, B.S. (1976). Early response of rat brain tryptophan hydroxylase activity to cycloheximide, puromycin and corticosterone. *J Neurochem*, 27, 773-778.
- Balloni, A. (2004). *Criminologia e psicopatologia*. Bologna: Patron.
- Barbieri, C., Luzzago, A., Fuselli, L. (2005). *Psicopatologia forense e matrimonio canonico*. Città del Vaticano: Libreria Editrice Vaticana.
- Barkan, T., Peled, A., Modai, I., Weizman, A. & Rehavi, M. (2006). Characterization of the serotonin transporter in lymphocytes and platelets of schizophrenia patients treated with atypical or typical antipsychotics compared to healthy individuals. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16, 429-436.
- Barlow, J. (2002). Antenatal anxiety, parenting and behavioural/emotional problems in children. *Br J Psychiatry*, 181, 440-441; author reply 441.
- Barr, C.S., Newman, T.K., et al. (2003). The utility of the non-human primate; model for studying gene by environment interactions in behavioral research. *Genes Brain Behav*, 2, 336-340.
- Baud, P., Perroud, N., et al. (2009). Modulation of anger control in suicide attempters by TPH-1. *Genes Brain Behav*, 8, 97-100.
- Beaver, K.M., Wright, J.P., et al. (2007). A gene x gene interaction between DRD2 and DRD4 is associated with conduct disorder and antisocial behavior in males. *Behav Brain Funct*, 3, 30.

- Beaver, K.M., Wright, J.P. & Walsh, A. (2008). A gene-based evolutionary explanation for the association between criminal involvement and number of sex partners. *Biodemography Soc Biol*, 54, 47-55.
- Begic, D. & Jokic-Begic, N. (2001). Aggressive behavior in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Mil Med*, 166, 671-676.
- Beitchman, J.H., Baldassarra, L., et al. (2006). Serotonin transporter polymorphisms and persistent, pervasive childhood aggression. *Am J Psychiatry*, 163, 1103-1105.
- Bellivier, F., Chaste, P. & Malafosse, A. (2004). Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 124B, 87-91.
- Benko, A., Lazary, J., et al. (2010). Significant association between the C(-1019)G functional polymorphism of the HTR1A gene and impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B, 592-599.
- Best, J., Nijhout, H.F. & Reed, M. (2010). Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. *Theor Biol Med Model*, 7, 34.
- Bevilacqua, L., Carli, V., et al. (2012). Interaction between FKBP5 and childhood trauma and risk of aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry*, 69, 62-70.
- Bhakta, S. G., Zhang, J. P. & Malhotra, A. K. (2012). The COMT Met158 allele and violence in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*, 140, 192-197.
- Bianchi, A., Gulotta, G., Sartori, G. (2009). *Manuale di neuroscienze forensi*. Milano: Giuffrè.
- Bizzarri, C. (2010). *Criminali o folli*. Milano: Et al./EDIZIONI.
- Bjork, J. M., Moeller, F. G., Dougherty, D. M., Swann, A. C., Machado, M. A. & Hanis, C. L. (2002). Serotonin 2a receptor T102C polymorphism and impaired impulse control. *Am J Med Genet*, 114, 336-339.
- Blader, J. C. (2006). Pharmacotherapy and postdischarge outcomes of child inpatients admitted for aggressive behavior. *J Clin Psychopharmacol*, 26, 419-425.
- Bond, A. J. (2005). Antidepressant treatments and human aggression. *Eur J Pharmacol*, 526, 218-225.
- Bouwknicht, J. A., Hijzen, T. H., Van Der Gugten, J., Maes, R. A., Hen, R. & Olivier, B. (2001). Absence of 5-HT(1B) receptors is associated with impaired impulse control in male 5-HT(1B) knockout mice. *Biol Psychiatry*, 49, 557-568.
- Brennan, P. A., Hammen, C., et al. (2011). Interactions between the COMT Val108/158Met polymorphism and maternal prenatal smoking predict aggressive behavior outcomes. *Biol Psychol*, 87, 99-105.
- Brown, G. L., Goodwin, F. K., Ballenger, J. C., Goyer, P. F. & Major, L. F. (1979). Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res*, 1, 131-139.
- Brown, S. M., Peet, E., et al. (2005). A regulatory variant of the human tryptophan hydroxylase-2 gene biases amygdala reactivity. *Mol Psychiatry*, 10, 884-888, 805.
- Brunner, D. & Hen, R. (1997). Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. *Ann NY Acad Sci*, 836, 81-105.
- Buchanan, A. & Leese, M. (2001). Detention of people with dangerous severe personality disorders: a systematic review. *Lancet*, 358, 1955-1959.
- Buckholtz, J. W., Treadway, M. T., et al. (2010). Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science*, 329, 532.
- Burt, S. A. (2009). Are there meaningful etiological differences within antisocial behavior? Results of a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 29, 163-178.
- Burt, S. A. & Mikolajewski, A. J. (2008). Preliminary evidence that specific candidate genes are associated with adolescent-onset antisocial behavior. *Aggress Behav*, 34, 437-445.
- Butovskaya, M. L., Vasilyev, V. A., et al. (2012). Aggression, digit ratio, and variation in the androgen receptor, serotonin transporter, and dopamine D4 receptor genes in African foragers: the Hadza. *Behav Genet*, 42, 647-662.
- Cadoret, R. J., Langbehn, D., et al. (2003). Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. *Compr Psychiatry*, 44, 88-101.
- Canli, T., Congdon, E., Gutknecht, L., Constable, R. T. & Lesch, K. P. (2005). Amygdala responsiveness is modulated by tryptophan hydroxylase-2 gene variation. *J Neural Transm*, 112, 1479-1485.
- Canli, T., Congdon, E., Todd Constable, R. & Lesch, K. P. (2008). Additive effects of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase-2 gene variation on neural correlates of affective processing. *Biol Psychol*, 79, 118-125.
- Caramaschi, D., De Boer, S. F. & Koolhaas, J. M. (2007). Differential role of the 5-HT1A receptor in aggressive and non-aggressive mice: an across-strain comparison. *Physiol Behav*, 90, 590-601.
- Cases, O., Seif, I., et al. (1995). Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*, 268, 1763-1766.
- Caspi, A., McClay, J., et al. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851-854.
- Caspi, A., Sugden, K., et al. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-389.
- Chamberlain, N. L., Driver, E. D. & Miesfeld, R. L. (1994). The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res*, 22, 3181-3186.
- Chen, G. L., Novak, M. A., Meyer, J. S., Kelly, B. J., Vallender, E. J. & Miller, G. M. (2010). The effect of rearing experience and TPH2 genotype on HPA axis function and aggression in rhesus monkeys: a retrospective analysis. *Horm Behav*, 57, 184-191.
- Chen, T. J., Blum, K., et al. (2005). Are dopaminergic genes involved in a predisposition to pathological aggression? Hypothesizing the importance of "super normal controls" in psychiatric genetic research of complex behavioral disorders. *Med Hypotheses*, 65, 703-707.
- Coccaro, E. F., Kavoussi, R. J., Hauger, R. L., Cooper, T. B. & Ferris, C. F. (1998). Cerebrospinal fluid vasopressin levels: correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 55, 708-714.
- Coccaro, E. F., Kavoussi, R. J., Sheline, Y. I., Berman, M. E. & Csernansky, J. G. (1997). Impulsive aggression in personality disorder correlates with platelet 5-HT2A receptor binding. *Neuropsychopharmacology*, 16, 211-216.
- Colzato, L. S., Van Den Wildenberg, W. P., Van Der Does, A. J. & Hommel, B. (2010). Genetic markers of striatal dopamine predict individual differences in dysfunctional, but not functional impulsivity. *Neuroscience*, 170, 782-788.
- Comings, D. E., Gade-Andavolu, R., et al. (2000). Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder. *Clin Genet*, 58, 31-40.
- Comings, D. E., Gade-Andavolu, R., et al. (2001). The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clin Genet*, 60, 107-116.
- Conner, T. S., Jensen, K. P., Tennen, H., Furneaux, H. M., Kranzler, H. R. & Covault, J. (2010). Functional polymorphisms in the serotonin 1B receptor gene (HTR1B) predict self-reported anger and hostility among young men. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B, 67-78.
- Conway, C. C., Keenan-Miller, D., Hammen, C., Lind, P. A., Najman, J. M. & Brennan, P. A. (2012). Coaction of stress and serotonin transporter genotype in predicting aggression at the transition to adulthood. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 41, 53-63.
- Craig, I. W. & Halton, K. E. (2009). Genetics of human aggressive behaviour. *Hum Genet*, 126, 101-113.

- Davidge, K. M., Atkinson, L., et al. (2004). Association of the serotonin transporter and 5HT1Dbeta receptor genes with extreme, persistent and pervasive aggressive behaviour in children. *Psychiatr Genet*, *14*, 143-146.
- De Bellis, M. D., Chrousos, G. P., et al. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *J Clin Endocrinol Metab*, *78*, 249-255.
- Denney, R. M., Koch, H. & Craig, I. W. (1999). Association between monoamine oxidase A activity in human male skin fibroblasts and genotype of the MAOA promoter-associated variable number tandem repeat. *Hum Genet*, *105*, 542-551.
- Dodge, K. A., Lansford, J. E., et al. (2003). Peer rejection and social information-processing factors in the development of aggressive behavior problems in children. *Child Dev*, *74*, 374-393.
- Dreher, J. C., Kohn, P., Kolachana, B., Weinberger, D. R. & Berman, K. F. (2009). Variation in dopamine genes influences responsiveness of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*, 617-622.
- Eastman, N. & Campbell, C. (2006). Neuroscience and legal determination of criminal responsibility. *Nat Rev Neurosci*, *7*, 311-318.
- Esposito-Smythers, C., Spirito, A., Rizzo, C., Mcgeary, J. E. & Knopik, V. S. (2009). Associations of the DRD2 Taq1A polymorphism with impulsivity and substance use: preliminary results from a clinical sample of adolescents. *Pharmacol Biochem Behav*, *93*, 306-312.
- Fan, X., Xu, M. & Hess, E. J. (2010). D2 dopamine receptor subtype-mediated hyperactivity and amphetamine responses in a model of ADHD. *Neurobiol Dis*, *37*, 228-236.
- Ferris, C. F. (1996). Serotonin diminishes aggression by suppressing the activity of the vasopressin system. *Ann NY Acad Sci*, *794*, 98-103.
- Ferris, C. F., Melloni, R. H., Jr., Koppel, G., Perry, K. W., Fuller, R. W. & Delville, Y. (1997). Vasopressin/serotonin interactions in the anterior hypothalamus control aggressive behavior in golden hamsters. *J Neurosci*, *17*, 4331-4340.
- Filipenko, M. L., Alekseyenko, O. V., Beilina, A. G., Kamynina, T. P. & Kudryavtseva, N. N. (2001). Increase of tyrosine hydroxylase and dopamine transporter mRNA levels in ventral tegmental area of male mice under influence of repeated aggression experience. *Brain Res Mol Brain Res*, *96*, 77-81.
- Foley, D. L., Eaves, L. J., et al. (2004). Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *61*, 738-744.
- Fornari, U. (2008). *Trattato di psichiatria forense*. Torino: Utet.
- Frazzetto, G., Di Lorenzo, G., et al. (2007). Early trauma and increased risk for physical aggression during adulthood: the moderating role of MAOA genotype. *PLoS One*, *2*, e486.
- Fresan, A., Camarena, B., Apiquian, R., Aguilar, A., Urraca, N. & Nicolini, H. (2007). Association study of MAO-A and DRD4 genes in schizophrenic patients with aggressive behavior. *Neuropsychobiology*, *55*, 171-175.
- Gazzaniga, A., Steven, M. S. (2005). Cervelli in tribunale. *Mente e Cervello*, *17*.
- Gerra, G., Garofano, L., et al. (2005). Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with temperament, personality traits and illegal drugs use among adolescents. *J Neural Transm*, *112*, 1397-1410.
- Gerra, G., Garofano, L., et al. (2005). Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism with antisocial behaviour in heroin-dependent patients. *Addict Biol*, *10*, 275-281.
- Gibbons, J. L., Barr, G. A., Bridger, W. H. & Leibowitz, S. F. (1979). Manipulations of dietary tryptophan: effects on mouse killing and brain serotonin in the rat. *Brain Res*, *169*, 139-153.
- Gogos, J. A., Morgan, M., et al. (1998). Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*, 9991-9996.
- Greene, J. & Cohen, J. (2004). For the law, neuroscience changes nothing and everything. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *359*, 1775-1785.
- Guo, G., Roettger, M. E. & Shih, J. C. (2007). Contributions of the DAT1 and DRD2 genes to serious and violent delinquency among adolescents and young adults. *Hum Genet*, *121*, 125-136.
- Gutknecht, L., Jacob, C., et al. (2007). Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation. *Int J Neuropsychopharmacol*, *10*, 309-320.
- Gutknecht, L., Waider, J., et al. (2008). Deficiency of brain 5-HT synthesis but serotonergic neuron formation in Tph2 knockout mice. *J Neural Transm*, *115*, 1127-1132.
- Hallikainen, T., Saito, T., et al. (1999). Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Mol Psychiatry*, *4*, 385-388.
- Hamidovic, A., Dlugos, A., Skol, A., Palmer, A. A. & de Wit, H. (2009). Evaluation of genetic variability in the dopamine receptor D2 in relation to behavioral inhibition and impulsivity/sensation seeking: an exploratory study with d-amphetamine in healthy participants. *Exp Clin Psychopharmacol*, *17*, 374-383.
- Han, D. H., Park, D. B., Na, C., Kee, B. S. & Lee, Y. S. (2004). Association of aggressive behavior in Korean male schizophrenic patients with polymorphisms in the serotonin transporter promoter and catecholamine-O-methyltransferase genes. *Psychiatry Res*, *129*, 29-37.
- Heils, A., Teufel, A., et al. (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, *66*, 2621-2624.
- Heim, C., Plotsky, P. M. & Nemeroff, C. B. (2004). Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology*, *29*, 641-648.
- Herrmann, M. J., Huter, T., et al. (2007). Additive effects of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase-2 gene variation on emotional processing. *Cereb Cortex*, *17*, 1160-1163.
- Hess, C., Reif, A., et al. (2009). A functional dopamine-beta-hydroxylase gene promoter polymorphism is associated with impulsive personality styles, but not with affective disorders. *J Neural Transm*, *116*, 121-130.
- Higashi, M. K., Veenstra, D. L., et al. (2002). Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*, *287*, 1690-1698.
- Higley, J. D., Mehlman, P. T., et al. (1996). CSF testosterone and 5-HIAA correlate with different types of aggressive behaviors. *Biol Psychiatry*, *40*, 1067-1082.
- Hirata, Y., Zai, C. C., Nowrouzi, B., Beitchman, J. H. & Kennedy, J. L. (2012). Study of the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene with High Aggression in Children. *Aggress Behav*.
- Hobgood, D. K. (2011). Personality traits of aggression-submissiveness and perfectionism associate with ABO blood groups through catecholamine activities. *Med Hypotheses*, *77*, 294-300.
- Hohmann, S., Becker, K., et al. (2009). Evidence for epistasis between the 5-HTTLPR and the dopamine D4 receptor polymorphisms in externalizing behavior among 15-year-olds. *J Neural Transm*, *116*, 1621-1629.
- Holmes, A., Murphy, D. L. & Crawley, J. N. (2002). Reduced aggression in mice lacking the serotonin transporter. *Psychopharmacology (Berl)*, *161*, 160-167.
- Hong, C. J., Pan, G. M. & Tsai, S. J. (2004). Association study of onset age, attempted suicide, aggressive behavior, and schizophrenia with a serotonin 1B receptor (A-161T) genetic polymorphism. *Neuropsychobiology*, *49*, 1-4.
- Huang, Y. Y., Grailhe, R., Arango, V., Hen, R. & Mann, J. J. (1999). Relationship of psychopathology to the human serotonin1B

- genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue. *Neuropsychopharmacology*, 21, 238-246.
- Ishikawa, K., Shibasaki, S., et al. (1989). Functional difference in monoamine transmitters in the behaviorally abnormal mouse mutant (wrinkle mouse sagami). *Neurosci Lett*, 103, 343-348.
- Jacob, C. P., Nguyen, T. T., et al. (2010). A gene-environment investigation on personality traits in two independent clinical sets of adult patients with personality disorder and attention deficit/hyperactive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 260, 317-326.
- Jarrell, H., Hoffinan, J. B., Kaplan, J. R., Berga, S., Kinkead, B. & Wilson, M. E. (2008). Polymorphisms in the serotonin reuptake transporter gene modify the consequences of social status on metabolic health in female rhesus monkeys. *Physiol Behav*, 93, 807-819.
- Joiner, T. E., Jr. (1996). The relations of thematic and nonthematic childhood depression measures to defensiveness and gender. *J Abnorm Child Psychol*, 24, 803-813.
- Jonsson, E. G., Von Gertten, C., et al. (2001). Androgen receptor trinucleotide repeat polymorphism and personality traits. *Psychiatr Genet*, 11, 19-23.
- Kerman, I. A., Clinton, S. M., et al. (2011). High novelty-seeking predicts aggression and gene expression differences within defined serotonergic cell groups. *Brain Res*, 1419, 34-45.
- Khait, V. D., Huang, Y. Y., et al. (2005). Association of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding and the T102C polymorphism in depressed and healthy Caucasian subjects. *Neuropsychopharmacology*, 30, 166-172.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., et al. (2006). MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 11, 903-913.
- Kim, Y. R., Lee, J. Y. & Min, S. K. (2010). No evidence of an association between A218C polymorphism of the tryptophan hydroxylase 1 gene and aggression in schizophrenia in a Korean population. *Yonsei Med J*, 51, 27-32.
- Koh, K. B., Kim, C. H., Choi, E. H., Lee, Y. J. & Seo, W. Y. (2012). Effect of tryptophan hydroxylase gene polymorphism on aggression in major depressive disorder and undifferentiated somatoform disorder. *J Clin Psychiatry*, 73, e574-579.
- Koh, K. B., Kim, D. K., Kim, S. Y. & Park, J. K. (2005). The relation between anger expression, depression, and somatic symptoms in depressive disorders and somatoform disorders. *J Clin Psychiatry*, 66, 485-491.
- Kranzler, H. R., Hernandez-Avila, C. A. & Gelernter, J. (2002). Polymorphism of the 5-HT<sub>1B</sub> receptor gene (HTR1B): strong within-locus linkage disequilibrium without association to antisocial substance dependence. *Neuropsychopharmacology*, 26, 115-122.
- Krug, E. G., Mercy, J. A., Dahlberg, L. L. & Zwi, A. B. (2002). The world report on violence and health. *Lancet*, 360, 1083-1088.
- Kulikov, A. V., Osipova, D. V., Naumenko, V. S. & Popova, N. K. (2005). Association between Tph2 gene polymorphism, brain tryptophan hydroxylase activity and aggressiveness in mouse strains. *Genes Brain Behav*, 4, 482-485.
- Kulikov, A. V., Osipova, D. V., Naumenko, V. S. & Popova, N. K. (2005). The C1473G polymorphism in the tryptophan hydroxylase-2 gene and intermale aggression in mice. *Dokl Biol Sci*, 402, 208-210.
- Kulikova, M. A., Maluchenko, N. V., et al. (2008). Effect of functional catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on physical aggression. *Bull Exp Biol Med*, 145, 62-64.
- Lachman, H. M., Nolan, K. A., Mohr, P., Saito, T. & Volavka, J. (1998). Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 155, 835-837.
- Lam, L. C., Tang, N. L., Ma, S. L., Zhang, W. & Chiu, H. F. (2004). 5-HT<sub>2A</sub> T102C receptor polymorphism and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19, 523-526.
- Lappalainen, J., Long, J. C., et al. (1998). Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT<sub>1B</sub> receptor gene in 2 populations. *Arch Gen Psychiatry*, 55, 989-994.
- Lemondé, S., Turecki, G., et al. (2003). Impaired trans-repression at a 5-HT<sub>1A</sub> receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci*, 23, 8788-8799.
- Lesch, K. P. & Merschdorf, U. (2000). Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective. *Behav Sci Law*, 18, 581-604.
- Leyton, M., Okazawa, H., et al. (2001). Brain Regional alpha-[11C]methyl-L-tryptophan trapping in impulsive subjects with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 158, 775-782.
- Loney, B. R., Butler, M. A., Lima, E. N., Counts, C. A. & Eckel, L. A. (2006). The relation between salivary cortisol, callous-unemotional traits, and conduct problems in an adolescent non-referred sample. *J Child Psychol Psychiatry*, 47, 30-36.
- Luberto, S. (2007). *La prova scientifica nel processo penale*. Padova: CEDAM.
- Manuck, S. B., Flory, J. D., Ferrell, R. E., Dent, K. M., Mann, J. J. & Muldoon, M. F. (1999). Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry*, 45, 603-614.
- Manuck, S. B., Flory, J. D., Ferrell, R. E., Mann, J. J. & Muldoon, M. F. (2000). A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsiveness. *Psychiatry Res*, 95, 9-23.
- Marino, M. D., Bourdelat-Parks, B. N., Cameron Liles, L. & Weinschenker, D. (2005). Genetic reduction of noradrenergic function alters social memory and reduces aggression in mice. *Behav Brain Res*, 161, 197-203.
- Mathews, T. A., Fedele, D. E., Coppelli, F. M., Avila, A. M., Murphy, D. L. & Andrews, A. M. (2004). Gene dose-dependent alterations in extraneuronal serotonin but not dopamine in mice with reduced serotonin transporter expression. *J Neurosci Methods*, 140, 169-181.
- McBride, P. A., Brown, R. P., Demeo, M., Keilp, J., Mieczkowski, T. & Mann, J. J. (1994). The relationship of platelet 5-HT<sub>2</sub> receptor indices to major depressive disorder, personality traits, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry*, 35, 295-308.
- Mosienko, V., Bert, B., et al. (2012). Exaggerated aggression and decreased anxiety in mice deficient in brain serotonin. *Transl Psychiatry*, 2, e122.
- Murani, E., Ponsuksili, S., et al. (2010). Association of HPA axis-related genetic variation with stress reactivity and aggressive behaviour in pigs. *BMC Genet*, 11, 74.
- Murphy, D. L. & Lesch, K. P. (2008). Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci*, 9, 85-96.
- Muscattello, C. F. (1997). *Argomenti di psichiatria*. Bologna: Tipografia Alfa-Beta.
- Nemoda, Z., Lyons-Ruth, K., Szekely, A., Bertha, E., Faludi, G. & Sasvari-Szekely, M. (2010). Association between dopaminergic polymorphisms and borderline personality traits among at-risk young adults and psychiatric inpatients. *Behav Brain Funct*, 6, 4.
- New, A. S., Gelernter, J., et al. (1998). Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive-aggression measures: a preliminary study. *Am J Med Genet*, 81, 13-17.
- Ni, X., Chan, D., Chan, K., Mcmain, S. & Kennedy, J. L. (2009). Serotonin genes and gene-gene interactions in borderline personality disorder in a matched case-control study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33, 128-133.
- Nilsson, S., Makela, S., et al. (2001). Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev*, 81, 1535-1565.



- Nobile, M., Giorda, R., et al. (2007). Socioeconomic status mediates the genetic contribution of the dopamine receptor D4 and serotonin transporter linked promoter region repeat polymorphisms to externalization in preadolescence. *Dev Psychopathol*, 19, 1147-1160.
- Nomura, M., Kusumi, I., et al. (2006). Involvement of a polymorphism in the 5-HT2A receptor gene in impulsive behavior. *Psychopharmacology (Berl)*, 187, 30-35.
- Nutt, D., Demyttenaere, K., et al. (2007). The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol*, 21, 461-471.
- Ogawa, S., Eng, V., Taylor, J., Lubahn, D. B., Korach, K. S. & Pfaff, D.W. (1998). Roles of estrogen receptor-alpha gene expression in reproduction-related behaviors in female mice. *Endocrinology*, 139, 5070-5081.
- Ogawa, S., Washburn, T. F., Taylor, J., Lubahn, D. B., Korach, K. S. & Pfaff, D.W. (1998). Modifications of testosterone-dependent behaviors by estrogen receptor-alpha gene disruption in male mice. *Endocrinology*, 139, 5058-5069.
- Oquendo, M. A., Russo, S. A., et al. (2006). Higher postmortem prefrontal 5-HT2A receptor binding correlates with lifetime aggression in suicide. *Biol Psychiatry*, 59, 235-243.
- Osipova, D. V., Kulikov, A. V. & Popova, N. K. (2009). C1473G polymorphism in mouse tph2 gene is linked to tryptophan hydroxylase-2 activity in the brain, intermale aggression, and depressive-like behavior in the forced swim test. *J Neurosci Res*, 87, 1168-1174.
- Pavlov, K. A., Chistiakov, D. A. & Chekhonin, V. P. (2012). Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *J Appl Genet*, 53, 61-82.
- Perez-Rodriguez, M. M., Weinstein, S., et al. (2010). Tryptophan-hydroxylase 2 haplotype association with borderline personality disorder and aggression in a sample of patients with personality disorders and healthy controls. *J Psychiatr Res*, 44, 1075-1081.
- Ponti, G., Merzagora Betsos, I. (2008). *Compendio di Criminologia IV edizione*. Milano: Raffaello Cortina.
- Ponti, G. & Merzagora, I. (1993). *Psichiatria e giustizia*. Milano: Raffaello Cortina.
- Pooley, E. C., Houston, K., Hawton, K. & Harrison, P. J. (2003). Deliberate self-harm is associated with allelic variation in the tryptophan hydroxylase gene (TPH A779C), but not with polymorphisms in five other serotonergic genes. *Psychol Med*, 33, 775-783.
- Popma, A., Doreleijers, T. A., Jansen, L. M., Van Goozen, S. H., Van Engeland, H. & Vermeiren, R. (2007). The diurnal cortisol cycle in delinquent male adolescents and normal controls. *Neuropsychopharmacology*, 32, 1622-1628.
- Prichard, Z. M., Jorm, A. F., Mackinnon, A. & Easteal, S. (2007). Association analysis of 15 polymorphisms within 10 candidate genes for antisocial behavioural traits. *Psychiatr Genet*, 17, 299-303.
- Rajender, S., Pandu, G., Sharma, J. D., Gandhi, K. P., Singh, L. & Thangaraj, K. (2008). Reduced CAG repeats length in androgen receptor gene is associated with violent criminal behavior. *Int J Legal Med*, 122, 367-372.
- Retz, W., Retz-Junginger, P., Supprian, T., Thome, J. & Rosler, M. (2004). Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology. *Behav Sci Law*, 22, 415-425.
- Reuter, M. & Hennig, J. (2005). Pleiotropic effect of the TPH A779C polymorphism on nicotine dependence and personality. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 134B, 20-24.
- Rhee, S. H. & Waldman, I. D. (2002). Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Bull*, 128, 490-529.
- Rocha, B. A., Scarce-Levie, K., et al. (1998). Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. *Nature*, 393, 175-178.
- Rossi Monti, M. (2002). *Percorsi di psicopatologia*. Milano: Franco-Angeli.
- Rosvall, K. A., Bergeon Burns, C. M., et al. (2012). Neural sensitivity to sex steroids predicts individual differences in aggression: implications for behavioural evolution. *Proc Biol Sci*, 279, 3547-3555.
- Rowley, J. D. (1973). Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, 243, 290-293.
- Roy, A. (2002). Urinary free cortisol and childhood trauma in cocaine dependent adults. *J Psychiatr Res*, 36, 173-177.
- Ruberto, M. G., Barbieri, C. (2011). *Il futuro fra noi. Aspetti etici, giuridici e medico-legali della neurotica*. Milano: FrancoAngeli.
- Rujescu, D., Giegling, I., Bondy, B., Gietl, A., Zill, P. & Moller, H. J. (2002). Association of anger-related traits with SNPs in the TPH gene. *Mol Psychiatry*, 7, 1023-1029.
- Rutter, M. & Silberg, J. (2002). Gene-environment interplay in relation to emotional and behavioral disturbance. *Annu Rev Psychol*, 53, 463-490.
- Savitz, J., van der Merwe, L. & Ramesar, R. (2008). Personality endophenotypes for bipolar affective disorder: a family-based genetic association analysis. *Genes Brain Behav*, 7, 869-876.
- Scordalakes, E. M. & Rissman, E. F. (2004). Aggression and arginine vasopressin immunoreactivity regulation by androgen receptor and estrogen receptor alpha. *Genes Brain Behav*, 3, 20-26.
- Scott, A. L., Bortolato, M., Chen, K. & Shih, J. C. (2008). Novel monoamine oxidase A knock out mice with human-like spontaneous mutation. *Neuroreport*, 19, 739-743.
- Scudellari, P., Bologna, M., Spigonardo, V. & Moscatello, C. F. (2006). La pericolosità sociale tra struttura di personalità e sintomo. *Psichiatria Gen. Età Evol.*, 43, 202-226.
- Shehzad, Z., Deyoung, C. G., Kang, Y., Grigorenko, E. L. & Gray, J. R. (2012). Interaction of COMT val158met and externalizing behavior: relation to prefrontal brain activity and behavioral performance. *Neuroimage*, 60, 2158-2168.
- Shih, J. C., Ridd, M. J., et al. (1999). Ketanserin and tetrabenazine abolish aggression in mice lacking monoamine oxidase A. *Brain Res*, 835, 104-112.
- Shirtcliff, E. A., Granger, D. A., Booth, A. & Johnson, D. (2005). Low salivary cortisol levels and externalizing behavior problems in youth. *Dev Psychopathol*, 17, 167-184.
- Sinha, R., Cloninger, C. R. & Parsian, A. (2003). Linkage disequilibrium and haplotype analysis between serotonin receptor 1B gene variations and subtypes of alcoholism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 121B, 83-88.
- Sjoberg, R. L., Nilsson, K. W., Wargelius, H. L., Leppert, J., Lindstrom, L. & Orelund, L. (2007). Adolescent girls and criminal activity: role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B, 159-164.
- Slodkowska, E. A. & Ross, J. S. (2009). MammaPrint 70-gene signature: another milestone in personalized medical care for breast cancer patients. *Expert Rev Mol Diagn*, 9, 417-422.
- Soyka, M. (2011). Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 37, 913-920.
- Soyka, M., Preuss, U. W., Koller, G., Zill, P. & Bondy, B. (2004). Association of 5-HT1B receptor gene and antisocial behavior in alcoholism. *J Neural Transm*, 111, 101-109.
- Spigset, O. (1999). Adverse reactions of selective serotonin reuptake inhibitors: reports from a spontaneous reporting system. *Drug Saf*, 20, 277-287.
- Stein, D. J., Hollander, E., Decaria, C. & Trungold, S. (1991). OCD: a disorder with anxiety, aggression, impulsivity, and depressed mood. *Psychiatry Res*, 36, 237-239.
- Stracciari, A., Bianchi, A. & Sartori, G. (2010). *Neuropsicologia forense*. Milano: Il Mulino.

- Strous, R. D., Bark, N., Parsia, S. S., Volavka, J. & Lachman, H. M. (1997). Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatry Res*, *69*, 71-77.
- Sun, H. F., Chang, Y. T., et al. (2002). Association study of novel human serotonin 5-HT(1B) polymorphisms with alcohol dependence in Taiwanese Han. *Biol Psychiatry*, *51*, 896-901.
- Sweitzer, M. M., Donny, E. C. & Hariri, A. R. (2012). Imaging genetics and the neurobiological basis of individual differences in vulnerability to addiction. *Drug Alcohol Depend*, *123 Suppl 1*, S59-71.
- Sysoeva, O. V., Maluchenko, N. V., et al. (2009). Aggression and 5HTT polymorphism in females: study of synchronized swimming and control groups. *Int J Psychophysiol*, *72*, 173-178.
- Takahashi, A., Quadros, I. M., De Almeida, R. M. & Miczek, K. A. (2011). Brain serotonin receptors and transporters: initiation vs. termination of escalated aggression. *Psychopharmacology (Berl)*, *213*, 183-212.
- Troisi, A., Vicario, E., Nuccetelli, F., Ciani, N. & Pasini, A. (1995). Effects of fluoxetine on aggressive behavior of adult inpatients with mental retardation and epilepsy. *Pharmacopsychiatry*, *28*, 73-76.
- Umami Ronchi, G. (2009). Neuroscienze e diritto. *Jura Medica*, *1*, 7-26.
- van Bokhoven, I., van Goozen, S. H., et al. (2005). Salivary cortisol and aggression in a population-based longitudinal study of adolescent males. *J Neural Transm*, *112*, 1083-1096.
- van Honk, J., Harmon-Jones, E., Morgan, B. E. & Schutter, D. J. (2010). Socially explosive minds: the triple imbalance hypothesis of reactive aggression. *J Pers*, *78*, 67-94.
- Vaske, J., Wright, J. P. & Beaver, K. M. (2011). A dopamine gene (DRD2) distinguishes between offenders who have and have not been violently victimized. *Int J Offender Ther Comp Criminol*, *55*, 251-267.
- Vaughn, M. C., Delisi, M., Beaver, K. M., Wright, J. P. (2009). DAT1 and 5HTT are associated with pathological criminal behavior in a nationally representative sample of youth. *Crim Justice Behav*, *36*, 1113-1324.
- Veenema, A. H. & Neumann, I. D. (2008). Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex social behaviours. *Prog Brain Res*, *170*, 261-276.
- Wagner, S., Baskaya, O., Anicker, N. J., Dahmen, N., Lieb, K. & Tadic, A. (2010). The catechol o-methyltransferase (COMT) val(158)met polymorphism modulates the association of serious life events (SLE) and impulsive aggression in female patients with borderline personality disorder (BPD). *Acta Psychiatr Scand*, *122*, 110-117.
- Waider, J., Araragi, N., Gutknecht, L. & Lesch, K. P. (2011). Tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) in disorders of cognitive control and emotion regulation: a perspective. *Psychoneuroendocrinology*, *36*, 393-405.
- Weder, N., Yang, B. Z., et al. (2009). MAOA genotype, maltreatment, and aggressive behavior: the changing impact of genotype at varying levels of trauma. *Biol Psychiatry*, *65*, 417-424.
- Westberg, L., Henningsson, S., et al. (2009). Influence of androgen receptor repeat polymorphisms on personality traits in men. *J Psychiatry Neurosci*, *34*, 205-213.
- Westberg, L., Melke, J., et al. (2003). Association between a dinucleotide repeat polymorphism of the estrogen receptor alpha gene and personality traits in women. *Mol Psychiatry*, *8*, 118-122.
- White, M. J., Lawford, B. R., Morris, C. P. & Young, R. M. (2009). Interaction between DRD2 C957T polymorphism and an acute psychosocial stressor on reward-related behavioral impulsivity. *Behav Genet*, *39*, 285-295.
- Widom, C. S. & Brzustowicz, L. M. (2006). MAOA and the "cycle of violence:" childhood abuse and neglect, MAOA genotype, and risk for violent and antisocial behavior. *Biol Psychiatry*, *60*, 684-689.
- Witte, A. V., Floel, A., et al. (2009). Aggression is related to frontal serotonin-1A receptor distribution as revealed by PET in healthy subjects. *Hum Brain Mapp*, *30*, 2558-2570.
- Yang, J., Lee, M. S., et al. (2010). Association between tryptophan hydroxylase 2 polymorphism and anger-related personality traits among young Korean women. *Neuropsychobiology*, *62*, 158-163.
- Yoon, H. K., Lee, H. J., Kim, L., Lee, M. S. & Ham, B. J. (2012). Impact of tryptophan hydroxylase 2 G-703T polymorphism on anger-related personality traits and orbitofrontal cortex. *Behav Brain Res*, *231*, 105-110.
- Yu, Y. Z. & Shi, J. X. (2009). Relationship between levels of testosterone and cortisol in saliva and aggressive behaviors of adolescents. *Biomed Environ Sci*, *22*, 44-49.
- Zabetian, C. P., Anderson, G. M., et al. (2001). A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine beta-hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. *Am J Hum Genet*, *68*, 515-522.
- Zai, C. C., Ehteshami, S., et al. (2012). Dopaminergic system genes in childhood aggression: possible role for DRD2. *World J Biol Psychiatry*, *13*, 65-74.
- Zalsman, G., Patya, M., et al. (2011). Association of polymorphisms of the serotonergic pathways with clinical traits of impulsive-aggression and suicidality in adolescents: a multi-center study. *World J Biol Psychiatry*, *12*, 33-41.
- Zammit, S., Jones, G., et al. (2004). Polymorphisms in the MAOA, MAOB, and COMT genes and aggressive behavior in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *128B*, 19-20.
- Zetzsche, T., Preuss, U. W., et al. (2008). 5-HT1A receptor gene C-1019 G polymorphism and amygdala volume in borderline personality disorder. *Genes Brain Behav*, *7*, 306-313.
- Zhuang, X., Gross, C., Santarelli, L., Compan, V., Trillat, A. C. & Hen, R. (1999). Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT1A or 5-HT1B receptors. *Neuropsychopharmacology*, *21*, 52S-60S.
- Zill, P., Buttner, A., Eisenmenger, W., Bondy, B. & Ackenheil, M. (2004). Regional mRNA expression of a second tryptophan hydroxylase isoform in postmortem tissue samples of two human brains. *Eur Neuropsychopharmacol*, *14*, 282-284.
- Zouk, H., McGirr, A., Lebel, V., Benkelfat, C., Rouleau, G. & Turecki, G. (2007). The effect of genetic variation of the serotonin 1B receptor gene on impulsive aggressive behavior and suicide. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *144B*, 996-1002.