



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki Fakultet

Sandra Kocijan Lovko

**POVEZANOST ALEKSITIMIJE I OSOBINA
TEMPERAMENTA S POLIMORFIZMOM
GENA ZA SEROTONINSKI TRANSPORTER**

DOKTORSKI RAD

Mentor: Doc. dr. sc. Dalibor Karlović

Zagreb, 2015.



University of Zagreb

Faculty of Dental Medicine

Sandra Kocijan Lovko

**CORRELATION OF ALEXITHYMIA AND
TEMPERAMENTAL TRAITS WITH
SEROTONIN TRANSPORTER GENE
POLYMORPHISM**

DOCTORAL THESIS

Supervisor: Assist. profesor Dalibor Karlović, MD, PhD

Zagreb, 2015.

Informacije o mentoru doktorskog rada

Dalibor Karlović rođen je 1973. Godine u Zadru. Medicinski fakultet završio je 1998. godine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Specijalist je psihijatrije od 2004. godine a subspecijalist biologijske psihijatrije od 2009. godine. Pročelnik je Zavoda za biologijsku psihijatriju i psihofarmakologiju, Klinike za psihijatriju, KBC Sestre milosrdnice. Doktorirao je 2004. godine. Od 2013. godine je u zvanju znanstvenog savjetnika. U zvanje docenta izabran je 2009. godine a u zvanje izvanrednog profesora izabran je 2012. godine. Kao izvanredni profesor radi na Odjelu za psihologiju Hrvatskog katoličkog sveučilišta (za predmete Psihopatologija i Neurokemija ponašanja s psihofarmakologijom) na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu kao docent (za predmet Psihijatrija), na Odjelu za psihologiju Sveučilišta u Zadru (za predmet Psihopatologija). Na farmaceutsko-biokemijskom fakultetu i Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu nositelj je kolegija na doktorskom studiju (Genetika psihijatrijskih poremećaja i Psihostomatologija).

Voditelj je više multinacionalnih i multicentričnih psihofarmakoloških istraživanja novih potencijalnih psihofarmaka, voditelj je više znanstvenih projekata koje financira MZOŠ (iz područja biologijske psihijatrije). Član je uredništva časopisa *Biochemia medica* i *Klinička psihologija*, zamjenik je glavnog urednika časopisa *Alcoholism*, a urednik je časopisa *Acta clinica croatica*. Recenzent je za brojne znanstvene časopise (*Psychiatry research*, *Psychoneuroendocrinology*, *Progress in biological psychiatry*, *Journal of affective disorders* itd.). Bio je mentor na više diplomskih radova, na 2 magisterija znanosti i 6 doktorata, trenutno je još mentor za 4 doktorata u izradi. Član je ispitnih komisija Ministarstva zdravlja za specijalističke ispite iz psihijatrije i subspecijalističke ispite iz biologijske psihijatrije. Član je Američkog psihijatrijskog udruženja (APA), Europskog društva za konzultativnu psihijatriju psihosomatsku medicinu (EACLPPM), Hrvatskog liječničkog društva, Hrvatskog društva za biologijsku psihijatriju. Objavio je više od 200 referenci: više od 100 znanstvenih radova u indeksiranim časopisima, oko 100 kongresnih priopćenja, oko 15-tak knjiga ili poglavlja u knjigama. Dobitnik je nagrade Hrvatskog psihijatrijskog društva za znanstveni rad 2006. godine. Izvrsno govori i piše talijanski, španjolski i engleski jezik.

Zahvaljujem se

Svom mentoru doc. dr. sc. Daliboru Karloviću na stalnom poticanju, razumijevanju, podršci i strpljenju pri izradi ovog rada.

Također se zahvaljujem osoblju Kliničkog zavoda za kemiju KBC Sestre milosrdnice na provedenim laboratorijskim analizama te svom medicinskom i nemedicinskom osoblju koje je sudjelovalo u ovom istraživanju.

Ovaj rad posvećujem Hrvoju, Marinu i Matku!

SAŽETAK

U istraživanjima se 5-HTTLPR polimorfizam pokušavao povezati s osobinama ličnosti, s obzirom da je rano bilo uočeno da su lijekovi koji djeluju preko serotoninskog transportera efikasni u liječenju anksioznih i depresivnih poremećaja. Dosadašnja istraživanja bila su usmjerena na povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i osobina ličnosti te na povezanost aleksitimije i osobina ličnosti, ali u populaciji Kokeza niti jedno istraživanje o povezanosti 5-HTTLPR polimorfizma i aleksitimije.

Ciljevi ovog rada bili su ispitati ispitati frekvenciju pojedinih alela 5-HTTLPR, ispitati povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i aleksitimije, povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i dimenzija temperamenta i karaktera mjereno upitnikom TCI i povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i osobina temperamenta mjereno upitnikom TEMPS-A-SV te ispitati povezanost aleksitimije i određenih osobina temperamenta i karaktera.

Istraživanje je provedeno na 96 ispitanika, oba spola, dobnog raspona od 18-60 godina, tjelesno i psihički zdravih (medicinsko i nemedicinsko osoblje KBC Sestre milosrdnice i OB Zabok, studenti Sveučilišta u Zagrebu i djelatnici MUP-a). Primijenjeni su upitnici: TAS-26, TCI i TEMPS-A, SV. Genotipizacija serotoninskog transportera provedena je metodama PCR i RFLP.

Sukladno ciljevima, utvrđene su sljedeće frekvencije alela: 65,1 % l alela i 34,9 % s alela. Uočena je pozitivna povezanost s alela i jače izraženog stupnja aleksitimije. Utvrđena je statistički značajna razlika između genotipa l/l i s/s u dimenziji izbjegavanja štete (HA) i između genotipova l/l i l/s u dimenziji samo-transcedencije (ST), a pozitivna povezanost nalazi se kod s alela i dimenzije samo-transcedencije (ST) i ciklotimnog temperamenta. Utvrđena je pozitivna povezanost aleksitimije i dimenzija izbjegavanja štete (HA) i samo-transcedencije (ST). Uočena je pozitivna povezanost samo za anksiozni temperament.

CORRELATION OF ALEXITHYMIA AND TEMPERAMENTAL TRAITS WITH SEROTONIN TRANSPORTER GENE POLYMORPHISM

Background of research: This research has an attempt to establish a correlation between 5-HTTLPR polymorphism and personality traits in view of the fact that earlier researches have already established that medication via serotonin transporters are efficient in the treatment of anxiety and depression disorders. Researches to date have been focused on the correlation between 5-HTTLPR polymorphism and personality traits, but no research has been conducted among Caucasian population concerning the correlation between 5-HTTLPR polymorphism and alexithymia.

Aim of the study: The purpose and aims of this work was to conduct research into the frequency of individual 5-HTTLPR allele, the correlation between 5-HTTLPR polymorphism and alexithymia, the correlation between 5-HTTLPR polymorphism and the dimensions of temperament and character evaluated by TCI Questionnaire and correlation between 5-HTTLPR polymorphism and temperament traits evaluated by a TEMPS-A-SV Questionnaire, as well as to explore the correlation between alexithymia and certain temperament traits and specific character.

Methodology: The sample included 96 examinees of both sexes, at the age of 18-60 years, physically and mentally healthy individuals (medical and non-medical staff at the Clinical Hospital Centre Sestre Milosrdnice, the General Hospital Zabok, students at the Zagreb University and the employees of the Police Force). Questionnaires which were applied were as follows: TAS-26, TCI and TEMPS-A, SV. Genotyping of serotonin transporters was conducted through PCR and RFLP methods.

Results: In view of the aims, the following allele frequencies were established : 65,1 % l allele and 34,9 % s allele. A positive correlation was found between s allele and a higher degree of alexithymia. A statistically significant difference between genotype l/l was established in the dimension of harm avoidance (HA), between genotype l/l and l/s in self-transcendence (ST), and a positive correlation between s allele and self-transcendence (ST) and cyclothymic temperament. In addition a positive correlation was found between alexithymia and harm avoidance and self-transcendence (ST). A positive correlation was only found for anxiety temperament.

KLJUČNE RIJEČI

Aleksitimija, temperament, ličnost, karakter, biološke osobine ličnosti i temperameta, serotoniniski sustav, polimorfizam serotoniniskog transportera

SADRŽAJ

1.0. UVOD	2
1.1. ALEKSITIMIJA.....	2
1.1.1. Definicija i osobine aleksitimije.....	2
1.1.2. Uzroci nastanka aleksitimije	3
1.1.3. Empirijske studije.....	5
1.1.4. Povezanost aleksitimije te drugih poremećaja i bolesti	9
1.2. TEMPERAMENT	11
1.2.1. Definicija i koncepti	11
1.2.2. Cloningerov model.....	11
1.2.3. Akiskalov model	15
1.3. BIOLOŠKE TEORIJE LIČNOSTI I GENI	17
1.4. SEROTONINSKI TRANSPORTER	18
1.5. DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA	22
1.5.1. Povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i osobina ličnosti	22
1.5.2. Povezanost aleksitimije i osobina ličnosti.....	26
1.5.3. Povezanost aleksitimije i 5-HTTLPR polimorfizma.....	27
1.6. HIPOTEZA I CILJEVI	28
1.6.1. Hipoteze	28
1.6.2. Ciljevi.....	28
2.0. ISPITANICI I POSTUPCI.....	30
2.1. Ispitanici	30
2.2. Postupci	30
2.2.1. Upitnici.....	30
2.2.2. Laboratorijske metode.....	31
2.2.3. Statistička analiza.....	34

3.0. REZULTATI.....	37
3.1. Socio-demografska obilježja	37
3.2. Srednje vrijednosti rezultata na ispitivanim upitnicima	38
3.3. Prevalencija 5-HTTLPR genotipa	40
3.4. Statistička značajnost povezanosti 5-HTTLPR polimorfizma i aleksitimije	41
3.5. Statistička značajnost povezanosti 5-HTTLPR polimorfizma i dimenzija temperamena i karaktera mjerenih upitnikom TCI	42
3.6. Statistička značajnost povezanosti 5-HTTLPR polimorfizma i afektivnih temperamenata mjerenih upitnikom TEMPS-A, SV	43
3.7. Statistička značajnost razlike između ispitivanih genotipova i dimenzija temperamena i karaktera mjerenih upitnicima TCI i TEMPS-A, SV	44
3.8. Korelacije rezultata na upitniku TAS-26 i upitniku TCI.....	45
3.9. Korelacije rezultata na upitniku TCI i upitniku TEMPS-A, SV	46
3.9. Korelacije rezultata na upitniku TEMPS-A, SV i upitniku TAS-26.....	48
3.10. Utjecaj rezultata na upitniku TAS-26 na pojedine dimenzije na upitniku TCI.....	49
3.11. Utjecaj rezultata na upitniku TAS-26 na vrste temperamena mjerene upitnikom TEMPS-A, SV.....	50
3.12. Povezanost alela 5-HTTLPR polimorfizma s razinom aleksitimije.....	51
3.13. Povezanost alela 5-HTTLPR polimorfizma i osobina temperamena i karaktera mjerenih upitnikom TCI.....	52
3.14. Povezanost alela 5-HTTLPR polimorfizma i afektivnih temperamenata mjerenih upitnikom TEMPS-A, SV	53
4.0. RASPRAVA.....	55
5.0. ZAKLJUČAK	64
6.0. LITERATURA.....	66
7.0. ŽIVOTOPIS	87

1. UVOD

1.0. UVOD

1.1. ALEKSITIMIJA

1.1.1. Definicija i osobine aleksitimije

Aleksitimija (od grčkog „a“ nedostatak, „lexis“ riječ, „thymos“ emocija) je multidimenzionalni konstrukt ličnosti koji označava poremećaje u afektivnom i kognitivnom funkcioniranju.¹ Termin je prvi upotrijebio Sifneos 1973. godine bazirajući ga na opservacijama psihosomatskih bolesnika¹, iako su već 1963. godine Marty i M' Uzan upotrijebili termin „*pensee operateire*“ (franc. operativno mišljenje) koji u opisu odgovara aleksitimiji.²

Nemiah, Freyberger i Sifneos te kasnije Taylor i Bagby definiraju aleksitimiju kao konstrukt koji se sastoji od 4 facete: 1. Poteškoće u identificiranju i opisivanju emocija; 2. Poteškoće u razlikovanju između emocija i tjelesnih senzacija uslijed emocionalnog pobuđenja; 3. Manjak fantazija; 4. Eksternalno orijentiran način razmišljanja (označava preokupaciju detaljima vanjskih zbivanja, uz značajno smanjen misaoni sadržaj vezan za osjećaje i fantazije).^{3,4} Uz navedeno, u osoba s izraženom aleksitimijom uočene su i promjene strukturnih osobina snova u vidu javljanja izrazito logičkih i realnih snova, kao što su npr. odlazak u kupovinu ili uzimanje hrane te smanjena mogućnost prisjećanja snova nakon buđenja, pri čemu se prvo navedeno smatra značajnijim pokazateljem.^{4,5,6,7,8}

Konstrukt aleksitimije reflektira deficite u kognitivno-eksperimentalnoj sferi kao i u sferi emocionalnog odgovora, pa takve osobe ne samo da imaju smanjenu mogućnost prepoznavanja i reguliranja vlastitih emocija, nego i verbalnog prenošenja vlastitih osjećaja i emotivnih poteškoća drugima, čime se ograničavaju u traženju pomoći i utjehe od drugih.⁴ Smanjena sposobnost za emocionalnost, limitira i opseg u kojem takve osobe mogu modularati emocije kroz snove, fantazije, interese, hobije i igru.^{9,10}

Prema Buccijevoj teoriji višestrukih kodova, osoba s aleksitimijom nema mogućnosti simbolizacije (verbalne i neverbalne) za tjelesna stanja.¹¹ Disocijacija između subsimboličkog i simboličkog unutar neverbalnih emocionalnih shema može dovesti do fiziološke aktivacije za vrijeme emocionalne uzbuđenosti, ali bez prateće kognitivne aktivacije. Ovisno o stupnju disocijacije između tjelesnih/motornih uzoraka aktivacije i simboličkih reprezentacija, a također i ovisno o interakciji s konstitucionalnim i ostalim

faktorima vulnerabilnosti, može se očekivati širok spektar tjelesnih smetnji, od somatoformnog poremećaja do određene tjelesne bolesti ili poremećaja.

Aleksitimične osobe i u interpersonalnim odnosima imaju probleme jer izbjegavaju emocionalnu bliskost, a u emocionalnim vezama pokušavaju se postaviti ili u ulogu ovisne osobe o drugome ili dominantne ili bezlične „da bi veza mogla ostati površna“.¹²

Smatra se da je u općoj populaciji prevalencija aleksitimije oko 10 %, ¹³ iako jedna studija na finskoj populaciji nalazi prevalenciju od 13 %.¹⁴

Različite studije ukazuju na različit utjecaj spola i dobi na aleksitimiju.

Dok dvije finske studije govore u prilog većoj prevalenciji aleksitimije u muškaraca nego u žena^{14,15}, jedna grčka studija ne nalazi razliku u prevalenciji ovisno o spolu¹⁶, kao ni istraživanje Moriguchija i autora na japanskoj populaciji koji su utvrdili da postoje razlike u pojedinim facetama aleksitimije tako da žene imaju značajno povišen rezultat na „poteškoćama identificiranja emocija“, a muškarci imaju više izražen „eksternalno orijentiran način razmišljanja“.¹⁷

Više studija nalazi veću učestalost aleksitimije u tinejdžera nego u odraslih u dvadesetim ili tridesetim godinama^{17, 18,19,20}, dok dvije pokazuju nisku korelaciju dobi i aleksitimije.^{16,21}

Istraživanje Moriguchija i autora ukazuje na linearan porast na faceti „eksternalno orijentirani način razmišljanja“ s dobi, koja ima aspekt negativizma i nemogućnost nošenja sa stresovima, što tumači time da kada ljudi postaju stariji, gube interes za traženje novog. Po tome zaključuje da se navedena faceta značajno razlikuje od ostalih.¹⁷ Salaminen i autori nalaze povezanost aleksitimije sa starijom dobi.¹⁴

U istraživanjima je nađena i povezanost aleksitimije s niskim stupnjem obrazovanja, lošim socioekonomskim statusom^{14,15}, kao i određenim razvojnim ishodima o čemu će biti govora u slijedećem potpoglavlju.

1.1.2. Uzroci nastanka aleksitimije

Točan uzrok nastanka je nepoznat, predloženo je nekoliko teorija nastalih na temelju različitih studija. Uglavnom, smatra se da za nastanak aleksitimije postoji genetska sklonost, neurobiološke abnormalnosti, ali na njezino pojavljivanje djeluju i okolinski faktori izraženi u ranom djetinjstvu pojedinca.

Rezultati studije na velikom uzorku blizanaca danske populacije ukazali su na značajan utjecaj genetike na sve facete aleksitimije.²²

Područje razvojne traumatologije kojim se bavio Krystal govori u prilog opažanju da aleksitimija može biti posljedica psihičke traume koja se dogodila u ranom djetinjstvu i time omela normalan razvoj neuroanatomskih i psiholoških aspekata emocija.¹⁰ Postoje studije koje su dokazale da djeca s posttraumatskim stresnim poremećajem (PTSP) imaju smanjen volumen prefrontalnog korteksa i slabije razvijen središnji dio corpora callosa.^{23,24}

Smatra se da je navedeno posljedica utjecaja hormona stresa, koji su povišeni u osoba koje imaju PTSP, na mozak u razvoju.²⁵ Neke studije su proučavale aleksitimiju u odraslih koji su u djetinjstvu bili fizički ili seksualno zlostavljani te dobili proturječne rezultate što je vjerojatno uzrokovano različitom starosnom dobi u kojoj se zlostavljanje dogodilo, ukupnim trajanjem zlostavljanja i ovisno o tome jesu li te osobe razvile PTSP ili nisu, kao i je li postojala prisutnost zaštitničke roditeljske figure ukoliko je zlostavljač bio drugi roditelj.^{26,27,28}

Osim studija koje su se bavile utjecajem traume na razvoj mozga, Schore je u svom istraživanju otkrio da na morfološki razvoj orbitofrontalnog korteksa (a vjerojatno i na druge dijelove mozga uključene u regulaciju emocija) utječe kvaliteta emocionalnih odnosa između djeteta i roditelja ili skrbnika.²⁹

Cassidy³⁰ i Fonagy³¹ naglašavali su važnost iskustva privrženosti (*attachment*) u razvoju emocionalnih shema, mašte i ostalih kognitivnih vještina uključenih u regulaciju emocija. Kasnije su studije dokazale da je aleksitimija povezana s nesigurnim *attachmentom*, u smislu da je izbjegavajući ili preokupiran strahom.^{32,33}

Mnogi autori slažu se da je u aleksitimiji bitan zastoj u emocionalnom razvoju u ranom djetinjstvu što Lane i Schwartz³⁴ objašnjavaju epigenetskim slijedom u kojem pojava simbolizacije i progresivnog učenja jezika vodi do formiranja kognitivnih shema emocija koje postaju sve složenije i postepeno omogućavaju spoznavanje emocija na razini perifernih manifestacija pobuđenosti (tjelesnim senzacijama ili sklonosti akciji) do svjesnosti o nijansama različitih emocionalnih stanja.⁷

Joyce McDougall smatra da se djeca rađaju bez sposobnosti da identificiraju, organiziraju i govore o svojim emocionalnim iskustvima čime su od samog početka aleksitimična, a razvoj prvog jezika kojeg čine neverbalne facijalne ekspresije u velikoj će mjeri ovisiti o emocionalnom stanju roditelja i njihovoj mogućnosti da prepoznaju te ekspresije u djeteta i adekvatno na njih odgovore.³⁵

U prilog navedenom, govori i studija na finskoj populaciji u kojoj je dokazana povezanost aleksitimije i razvoja govora u smislu da su osobe koje su ranije progovorile, manje aleksitimične od onih koji su progovorili u djetinjstvu kasnije.³⁶

Što se tiče okolinskih faktora u ranom djetinjstvu, spominju se rođenje u obitelji s mnogo djece, neželjenost djeteta i odrastanje u ruralnoj sredini.³⁷

Kao okolinski faktor koji može u odraslih dovesti do aleksitimije, navodi se trauma mozga. Williams i Wood smatraju da osobe s traumom mozga šest puta češće prezentiraju aleksitimiju nego kontrolna skupina (bez traume mozga).³⁸

1.1.3. Empirijske studije

Studije emocionalnog procesuiranja

Dvije eksperimentalne studije dokazale su da su visoko aleksitimične osobe nepreciznije u identifikiranju facijalnih ekspresija emocija nego nisko aleksitimične osobe.^{39,40}

U studiji Lanea i suradnika ispitanici su trebali u seriji zadataka spojiti verbalni ili neverbalni emocionalni podražaj s odgovarajućim verbalnim ili neverbalnim emocionalnim odgovorom, pronašli da visoko aleksitimični ispitanici imali značajno manju stopu točnosti i preciznosti nego nisko aleksitimični ispitanici.⁴¹

Parker, Taylor i Bagby^{42,43} su na velikom uzorku zdrave populacije pronašli negativnu korelaciju skora na skali za mjerenje aleksitimije (TAS-20) i globalne emocionalne inteligencije mjereno inventarom *BarOn Emotional Quotient Inventory* (EQ-i)⁴⁴, ali također i negativnu korelaciju aleksitimije i faktora drugog reda spomenute skale koji određuju intrapersonalnu inteligenciju, interpersonalnu inteligenciju, vještine prilagodbe i vještine svladavanja stresa. Spomenute intrapersonalna i interpersonalna inteligencija dio su Gardnerovog koncepta multiplih inteligencija⁴⁵ koji je dijelom inspirirao Saloveya da opiše emocionalnu inteligenciju kao sposobnost da se prepoznaju i imenuju vlastita i tuđa emocionalna stanja, sposobnost da se točno izraze emocije i mogućnost empatičnog reagiranja prema drugima te da se može reagirati na svoje emocije i koristiti ih na prilagođene načine.⁴⁶

Lundh i suradnici su u svojoj studiji, koristeći *Stroop* test⁴⁷ i test implicitne memorije, dokazali da visoko aleksitimične osobe riječi povezane uz bolest, doživljavaju puno emocionalnije, nego riječi povezane uz negativne emocije.⁴⁸

Zadatak Taylorove studije koja se bazirala na Buccijevoj teoriji višestrukih kodova¹¹ bio je istražiti kvalitetu veza između subsimboličkih reprezentacija (senzorni, visceralni i kinestetski osjeti) i verbalnih te neverbalnih simboličkih reprezentacija (slike i riječi), koristeći ocjenjivanje tematskih jedinica narativnih protokola unutar četiri lingvističke dimenzije prema referentnim skalama aktivnosti. Narativni protokoli su bili serije opisa snova sakupljenih od visoko i niskoaleksitimičnih osoba koje su bile probuđene za vrijeme REM faze sna. Visoko aleksitimične osobe imale su značajno niži rezultat na referentnoj skali aktivnosti od nisko aleksitimičnih osoba.⁴⁹ Taj dokaz je u skladu s gledištem da aleksitimija uključuje deficit simbolizacije u kojem tjelesni osjeti povezani s emocionalnim pobuđenjem nisu dovoljno čvrsto povezani s riječima i slikama.⁵⁰

Psihofiziološke studije

Nastojeći utvrditi pridonosi li aleksitimija razvoju bolesti ili je samo korelat određene tjelesne bolesti, istraživači su pokušavali naći put pojačanog ili odgođenog fiziološkog pobuđenja koji bi mogao utjecati na autonomni, endokrini i imuni sustav. U tom kontekstu nastale su psihofiziološke studije čiji su rezultati nedosljedni i proturječni, što je dijelom uzrokovano korištenjem različitih emocionalnih podražaja (npr. gledanje slijeda emocionalnih scena, korištenje mentalne aritmetike ili razgovor o uznemirujućem isustvu) i mjerenjem različitih fizioloških varijabli (srčani tlak, puls, elektrodermalna aktivnost, napetost mišića).⁵⁰

U više studija korišteno je gledanje emocionalnog filma, ali su različiti parametri mjereni nakon toga. Tako Infrasca nalazi povezanost aleksitimije s pojačanim radom simpatikusa, mjenjenim većom elektrodermalnom aktivnošću.⁵¹ Luminet i autori su u dvije različito koncipirane studije pronašli povezanost aleksitimije i povećanog pulsa prilikom gledanja emocionalnog filma.^{52,53} Stone i Nielson u svojoj studiji u visoko aleksitimičnih osoba nalaze povećanu elektrodermalnu aktivnost, ali ne i povećan osjećaj subjektivne emocionalnosti prilikom izlaganja emocionalnom filmu, za razliku od nisko aleksitimičnih osoba.⁵⁴

Za razliku od prethodno spomenutih studija koje su fokusirane na promjene u sustavu simpatikusa, postoje i studije koje su proučavale tonus vagusa koji ukazuje na parasimpatičku aktivnost srca, a također je povezan s ekspresijom i regulacijom emocija.⁵⁵ Neke studije dokazale su snižen tonus vagusa u niskoaleksitimičnih žena, ali ne i muškaraca te su potrebna daljnja istraživanja zbog takvih razlika u spolu.^{56,57}

Neurobiološke studije

Već su na početku Nemiah i Sifneos postavili hipotezu o neurobiološkoj bazi aleksitimije³, a Hoppe i Bogen⁵⁸ 1977. godine su uočili da 12 pacijenata s komisurotomijom funkcioniraju kao da imaju „rascijepljen mozak“ te da aleksitimija uključuje „funkcionalnu komisurotomiju“.^{59,60} Kasnije su 2 studije koristeći prst kojim se testirao osjet dokazale da je aleksitimija povezana s deficitom u dvosmjernom prijenosu osjetno-motornih informacija između lijeve i desne hemisfere mozga.^{61,62}

Novije studije uglavnom se baziraju na funkcionalnim prikazima mozga, koristeći pozitron emisiju tomografiju (PET) ili funkcijsku magnetsku rezonancu (fMR) čime ukazuju na razlike u aktivaciji pojedinih dijelova mozga za vrijeme emocionalnog reagiranja.

Koristeći PET, Lane i suradnici su dokazali da svijest o emocijama korelira s povećanim krvnim protokom u desnom prednjem cingularnom korteksu te da aleksitimija vjerojatno uključuje deficit u aktivaciji prednjeg cingularnog korteksa za vrijeme emocionalne pobuđenosti.⁶³

Kasnije studije koje su koristile PET su također ukazale na smanjenu aktivnost u corpusu callosumu i cingularnom korteksu u aleksitimičnim osoba⁶⁴, te vezu između aleksitimije i disfunkcije povezanosti između hemisfera i disfunkciju u emocionalnom procesuiranju u desnoj hemisferi mozga.⁶⁵

Laneova je hipoteza kasnije dijelom podržana Berthozovom studijom u kojoj je koristeći fMR na muškarcima dok su pasivno promatrali slike koje pobuđuju emocije, uočio u onih s aleksitimijom smanjenu cerebralnu aktivaciju u lijevom mediofrontalno-paracingularnom korteksu kao odgovor na visoko negativne stimuluse, a povećanu aktivaciju u prednjem cingularnom i mediofrontalnom korteksu i srednjem frontalnom gyrusu kao odgovor na visoko pozitivne stimuluse.⁶⁵

Gündel i suradnici koristeći magnetsku rezonancu pronašli su na zdravim ispitanicima značajnu pozitivnu korelaciju aleksitimije i veličine desnog prednjeg cingularnog gyrusa, osobito u muškaraca, ali ona nije bila značajna u žena.⁶⁶

Korištenje fMR u studiji Heihzela i suradnika dokazalo je pojačanu aktivnost prednjeg cingularnog korteksa u aleksitimičnim osoba za vrijeme vizualno emocionalnog procesuiranja, ali ne i promjene u aktivaciji amigdale⁶⁷, na koju su kao mogućnost u svom radu ukazivali Taylor i Bagby⁵⁰ na osnovi Haririjevo istraživanja moduliranja emocionalnih odgovora u limbičkom sustavu.⁶⁸

Također korištenjem fMR , u studiji Mantanija i suradnika nađena je povezanost aleksitimije i smanjene aktivacije u stražnjem cingularnom korteksu za vrijeme razmišljanja o prošlom i budućem sretnom događaju, ali ne i za vrijeme razmišljanja o prošlom i budućem neutralnom događaju.⁶⁹

Studije snova

S obzirom da snovi donose informaciju o mogućnostima simbolizacije snivača, očekivano je da je njihovo istraživanje u aleksitimiji kod koje postoji deficit simbolizacije također značajno.

Snovi aleksitimičnih osoba vrlo nalikuju na misli budnog stanja, realni su^{4,5,6} i nađena je smanjena duljina snova i učestalost prisjećanja nakon buđenja.⁷⁰

Jedna studija na malom broju zdravih, odraslih ispitanika s aleksitimijom ukazala je na 50 % manju gustoću zastupljenosti REM faze sna, kao i kraće vrijeme koje aleksitimične osobe provode u 3. i 4. fazi sna.⁷¹

Smatra se da REM faze sna imaju ulogu u obradi „proceduralno-implicitne“ memorije i konsolidacije te obradi i integraciji emocionalno nabijenih informacija.^{72,73}

Stoga reducirana REM faza sna u aleksitimičnih može predstavljati limitiran kapacitet za obradu intenzivnih emocionalnih iskustava. Reducirana 3. i 4. faza sna (sporovalna faza koja služi za obnovu i odmor organizma) tjelesno zdravih visoko aleksitimičnih osoba je intrigirajuća i potrebna su daljnja istraživanja u tom pravcu.⁷

Studije učinka liječenja

Većina se istraživača slaže da je vrlo teško modificirati aleksitimične karakteristike te da su zbog manjka fantazija, nemogućnosti simbolizacija i specifično oskudnih snova nezahvalni za dinamski orijentirane psihoterapije pa neki predležu suportivnu psihoterapiju.^{3,4,74}

Međutim ima i onih koji predlažu specifične, modificirane grupne ili individualne psihoterapijske tehnike.^{75,76}

Jedna studija provedena u Finskoj nalazi da se visoko aleksitimični pacijenti jednako često upućuju na psihoterapiju kao i nisko aleksitimični te da se ne razlikuju u stupnju *compliance* (suradljivosti) u tretmanu.⁷⁷ Nedorečenost te studije je u tome što nije poznato je li se radilo o suportivnoj ili dinamskoj psihoterapiji.

De Groot i kolege u studiji grupe pacijentica s bulimijom nervosom nalaze značajno sniženu aleksitimiju nakon desetodnevnog boravka na odjelu uz korištenje intenzivne grupne psihoterapije koja se fokusirala na odnose u obitelji, prehranu i prevladavanje simptoma.⁷⁸ Zanimljiva je studija Beresnevaitea jer je to do danas jedina koja je istraživala utjecaj psihoterapije na stupanj aleksitimije kod somatske bolesti-stanja nakon infarkta miokarda.⁷⁹ U spomenutoj studiji 20 bolesnika je dolazilo tijekom 4 mjeseca jednom tjedno na grupnu psihoterapiju u kojoj su bili korišteni treninzi relaksacije, igra uloga (*role-play*), promocija neverbalne komunikacije kao i poticanje verbalne emocionalne ekspresije s naglaskom na fantazije i snove. Druga grupa od 17 pacijenata bila je uključena u 2 edukativna sastanka u mjesec dana, na kojima je naglasak bio na informiranju pacijenata o njihovoj bolesti. Obje grupe nisu se razlikovale u prosječnom rezultatu izraženosti aleksitimije, ali je na retestiranju nakon 6 mjeseci, godinu dana i 2 godine, prva grupa imala značajnu redukciju stupnja aleksitimije. Također su u promatranom periodu od 2 godine imali manje srčanih komplikacija-reinfarkta, iznenadne smrti, poremećaja ritma ili teške angine pectoris.

1.1.4. Povezanost aleksitimije te drugih poremećaja i bolesti

Aleksitimija se povezuje s nizom tjelesnih bolesti koje se ubrajaju u psihosomatske bolesti-hipertenzijom⁸⁰, ulceroznim kolitsom⁸¹, funkcionalnom dispepsijom^{82,83}, peptičkim vrijedom^{84,85}, sindromom iritabilnog kolona^{4,83}, migrenom^{86,87}, astmom⁸⁸, fibromijalgijom⁸⁹, reumatoidnim artritisom⁹⁰, psorijazom⁹¹, alergijama⁹².

Jedna od prvih koja je započela istraživanja psihosomatike je Helen Flanders Dunbar koja smatra da se psihički doživljaji upliću u somatska zbivanja i mogu prouzrokovati bolesna tjelesna stanja.⁹³

Druga značajna osoba na području psihosomatike bio je Franz Alexander koji smatra da su psihosomatske bolesti uzrokovane emocionalnim smetnjama koje dovode do promjene neurovegetativnih funkcija uslijed čega nastaju tjelesne promjene.⁹⁴

U današnje se vrijeme najčešće koristi naziv psihosomatska medicina koja je dio konzultativno-liazonske psihijatrije koja interdisciplinarno proučava odnos društvenih, psiholoških te ponašajnih faktora i tjelesnih procesa, a uključuje različite specijalnosti-psihijatriju, psihologiju, neurologiju, kirurgiju, internu medicinu, dermatologiju, alergologiju i psihoneuroimunologiju.⁹⁵

Što se tiče povezanosti s psihijatrijskim poremećajima, ona je nađena u spektru autističnih poremećaja s prevalencijom od čak 85 %⁹⁶, u posttraumatskom stresnom poremećaju s

prevalencijom od 40 %⁹⁷, u poremećajima ovisnosti o psihoaktivnim tvarima s prevalencijom od 50 %^{98,99,100}, u anoreksiji nervozi s prevalencijom od 48 do 77 % i bulimiji nervozi s prevalencijom od 40 do 61 %^{101,102,103}, u paničnom poremećaju s prevalencijom od 47 do 67 %¹⁰⁴ te u somatoformnom bolnom poremećaju s prevalencijom od 53 %¹⁰⁵.

Zanimljiva je povezanost aleksitimije i depresije te se smatra da je prevalencija aleksitimije u velikom depresivnom poremećaju 45 %¹⁰⁶, a neki autori smatraju da se stupanj aleksitimije značajno smanjuje sa smanjenjem stupnja depresivnosti^{107, 108} iz čega zaključuju da je u tom poremećaju aleksitimija ovisna o trenutnom stanju (*state-dependant*), ali zanemaruju činjenicu da se radi samo o relativnoj stabilnosti ovisnosti aleksitimije i stupnja depresivnosti, ali ne i o apsolutnoj stabilnosti.¹⁰⁹

Time dolazimo i do pitanja - je li aleksitimija stanje (*state*) ili osobina (*trait*)?

Postoje radovi koji ukazuju na promjene razine aleksitimije ovisno o somatskom stanju ili nedavno doživljenom stresu^{78, 110,111}, ali i oni koji ne nalaze nikakve promjene stupnja aleksitimije ovisno o emocionalnim ili somatskim stresovima.^{112,113,114}

Većina istraživača zaključuje da je aleksitimija stabilna osobina ličnosti (*personality trait*) koja pozitivno korelira s nerotičizmom¹⁹, depresijom¹¹⁵ i anksioznošću¹¹⁶ i normalno je distribuirana u općoj populaciji.¹¹⁷

1.2. TEMPERAMENT

1.2.1. Definicija i koncepti

Temperament su individualne razlike u raspoloženju ili kvaliteti emocionalnih reakcija koje se smatraju uglavnom naslijeđenima i biološki zasnovanima.¹¹⁸

Većina se teorija slaže da je temperament genetički definiran i da se manifestira od ranog djetinjstva te ostaje relativno stabilan tijekom života.¹¹⁹

Proučavanje temperamenta počelo je već u doba Hipokrata u staroj Grčkoj kada su se vrste temperamenta povezivale s određenim tjelesnim tekućinama te se u povijesti do 20. stoljeća povezivao s građom tijela.¹²⁰

Veći pomaci u definiranju i otkrivanju vrsta temperamenta događaju se nakon uvođenja longitudinalnih istraživanja na temelju kojih 1975. godine Buss i Plomin određuju 4 dimenzije temperamenta- emocionalnost, aktivnost, socijabilnost i impulzivnost.¹²¹

Spomenuta emocionalnost je u nekim aspektima slična Eysenckovom neuroticizmu, a neuroticizam kao dimenziju ličnosti nalazimo u velepetornom modelu Coste i Mc Craea.¹²²

Iz spomenutog proizlazi da se temperament i dimenzije ličnosti ponekad slično definiraju, ali u daljnjem izlaganju opisat ću Cloningerov model ličnosti i Akiskalov model afektivnih temperamenata, čije sam upitnike u svom istraživanju koristila.

Postoje još brojni drugi koncepti temperamenta i ličnosti, ali bi njihovo prikazivanje bilo preopširno i u ovoj disertaciji nepotrebno.

1.2.2. Cloningerov model

Svoju teoriju i model ličnosti Cloninger je razvio na temelju istraživanja genetske strukture ličnosti, , neurobioloških istraživanja na ljudima i životinjama te filogenetskim istraživanjima i bihevioralnom kondicioniranju.

Tako u početku svojeg istraživanja razvija model temperamenta koji se sastoji od tri dimenzije: traženje novosti, izbjegavanje štete i ovisnost o nagradi te posljedično konstruira kliničku mjeru dimenzija, upitnik TPQ (eng. *Tridimensional Prsonality Questionnaire*, Cloninger).¹²³ No faktorska analiza pokazala je da perzistencija, kao subskala ovisnosti o nagradi, zapravo tvori zasebni četvrti faktor te se može zaključiti da je nasljedna neovisno o drugim faktorima. Ubrzo uviđa da njegov model ne objašnjava individualne razlike u

stupnju zrelosti te da ne može razlučiti ima li individua poremećaj ličnosti ili ne, stoga proširuje teoriju s crtama karaktera.

Konstruira novi upitnik TCI (eng. *Temperament and Character Inventory*¹²⁴) prema kojem ličnost čine temperament i karakter.¹²⁵ Karakter definiraju 3 dimenzije: samousmjerenost (*self-directedness, SD*), kooperativnost (*cooperativeness, C*) i samotranscedencija (*self-transcendence, ST*). Cloninger i suradnici smatraju da se karakter oblikuje odrastanjem i epigenetskim razvojem self-koncepta. Osobe visoke na mjeri samousmjerenosti su autonomne i u stanju su kontrolirati svoja ponašanja i usmjeriti se na ciljeve. Osobe s visokim rezultatom na skalama kooperativnosti empatične su i tolerantne prema drugima. Osobe s visokim rezultatom na mjeri self-transcedencije doživljavaju sebe integralnim dijelom svemira i njihovi obrasci ponašanja uključuju meditacijska ponašanja, duhovnost i osjećaj povezanosti sa svim živim bićima.^{126,127}

Karakter se za razliku od temperamenta mijenja s dobi, pogotovo tijekom prijelaza iz adolescencije u mladu odraslu dob, ali su promjene male i zanemarive nakon srednje dobi. Također postoji i mogućnost poboljšanja u kontekstu tretmana, s tim da razina samousmjerenosti na početku terapije predviđa stupanj uspješnosti tretmana.¹²⁷

Temperament definiraju 4 dimenzije povezane s 4 bazična osjećaja: traženje novog (*novelty seeking, NS*) koje se povezuje s ljutnjom, izbjegavanje štete (*harm avoidance, HA*) koje se povezuje s osjećajem straha, ovisnost o nagradi (*reward dependence, RD*) povezana s privrženošću i upornost (*persistence, P*) povezana s ambicioznošću. Autori smatraju da su navedene dimenzije moderne interpretacije 4 antička temperamenta: melankolični je povezan s izbjegavanjem štete, kolerički s traženjem novog, sangvini s ovisnosti o nagradi, a flegmatični s upornošću.¹²⁵

Traženje novosti definiraju kao nasljednu sklonost intenzivnom uzbuđenju u odgovoru na nove podražaje ili znakove potencijalnih nagrada ili pak na potencijalno izbjegavanje kazne. Navedeno dovodi do čestih istraživačkih aktivnosti u potrazi potencijalnih nagrada kao i do aktivnog izbjegavanja monotonije i potencijalnog kažnjavanja.

Osobe koje imaju rezultat veći od prosjeka na mjeri traženja novosti, a prosječan na ostalim dimenzijama opisuje kao impulzivne, istraživačkog duha, hirovite, ekstravagantne, uzbuđene i nesređene (eng. *disorderly*). Rado se upuštaju u nove interese i aktivnosti, ali sklone su zanemarivanju detalja i distrakcijama te se brzo počnu dosađivati. Suprotno njima, osobe koje su niže od prosjeka na toj crti ličnosti su slabo zainteresirane za nove aktivnosti, često se preokupiraju s detaljima i puno razmišljaju prije nego što donesu odluku. Oni su

rigidni, lojalni, uporni i smireniji.¹²⁸ U raspravi oko stabilnosti dimenzija temperamenta navodi da se traženje novosti povećava s dobi, ali da ostale dimenzije ne pokazuju taj trend.¹²⁶

Izbjegavanje štete definiraju kao nasljednu sklonost intenzivnim odgovorima na averzivne signale te inhibiciji ponašanja da bi se izbjegla kazna, novost i frustracijsko nenagrađivanje. Osobe s natprosječnim rezultatom na ovoj crti, a prosječnim na ostalim, opisuje kao oprezne, napete, strašljive, inhibirane, sramežljive, zabrinute i sklone brzom umaranju. Osobe koje pak ostvaruju ispodprosječne rezultate na ovoj crti opisuje kao samouvjerene, opuštene, optimistične, bezbrižne, neinhibirane i energične.¹²⁸

Ovisnost o nagradi definira kao nasljednu sklonost intenzivnim odgovorima na signale nagrade (pogotovo znakove poput npr. verbalnih znakova socijalnog odobravanja) i održavanju ili odupiranju gašenju ponašanja koja su od prije povezana s nagradama ili izbjegavanjem kazne. Osobe natprosječne u ovoj dimenziji, a prosječne na ostalim opisuje kao željne pomaganja i zadovoljavanja drugih, osjećajne, uporne, suosjećajne i osjetljive na socijalne znakove, ali i sposobne na odgodu gratifikacije s očekivanjima eventualnog nagrađivanja. One koji ostvaruju ispodprosječan rezultat na skalama ove dimenzije opisuje kao socijalno isključene, praktične, emocionalno neovisne. Takve osobe odgovaraju na praktične podražaje poput novca, ali su neosjetljive na verbalne socijalne znakove i brzo postaju indiferentne i privode kraju aktivnosti ili odnose koji im nisu više zadovoljavajući.¹²⁸

Perzistencija je u početku smatrana komponentom ovisnosti o nagradi, odnosno predstavljala je subskalu te crte u upitniku. Kasnije se pokazalo da je nezavisna, odnosno da je nezavisno nasljedna i izdvojena je kao posebna dimenzija. Osobe s visokim rezultatom na ovoj dimenziji Cloninger¹²⁶ opisuje kao marljive, odlučne, ambiciozne i kao perfekcionista. Osobe s niskim rezultatom na mjeri perzistencije su apatične, razmažene, pragmatične i neuspješne.

Cloninger temperament smatra genetski neovisnim dimenzijama koje se mogu pojavljivati u svim kombinacijama. Temperament je nasljedan i predstavlja emocionalne i ponašajne osobine i navike koje su uočljive od najranije dobi i ostaju stabilne tijekom života.

Stabiliziraju se tijekom 2. do 3. godine života. Dimenzije temperamenta su normalno distribuirane kvantitativne osobine koje se smatraju kao spektrumi duž kojih su ljudi normalno distribuirani. Niti jedan ekstrem nema specifične mane niti prednosti i ne označava bolju prilagodljivost. Navedeni temperamenti se smatraju univerzalnima u različitim kulturama.¹²⁵ Kada su prisutni ekstremi dimenzija u kombinaciji, rezultat je

poremećaj ličnosti.¹²⁵

Temperament i karakter utječu jedno na drugo, tako da su naši automatski odgovori u smislu započinjanja, održavanja ili zaustavljanja ponašanja inicijalno određeni temperamentom, ali se mogu modificirati kao rezultat promjene u značajnosti i važnosti podražaja koji su određeni konceptom našeg identiteta (karakterom).¹²⁶

Cloninger smatra da mjere i instrumenti za dijagnostiku poremećaja ličnosti imaju ozbiljna ograničenja budući da osoba može imati simptome više različitih poremećaja, te da su kliničke razlike između maladaptivnih osobina ličnosti i poremećaja ličnosti arbitrarne.¹²⁸ Nadalje, ističe da crte karaktera razlikuju individue s poremećajem ličnosti od onih koji ga nemaju te smatra da poremećaji ličnosti nisu toliko posebne bolesti, koliko se razlikuju u stupnju zrelosti od ostalih. Kao koristan indikator zrelosti, navodi zbroj rezultata na TCI mjerama samo-usmjerenosti i kooperativnosti. Subtipovi poremećaja ličnosti mogu se definirati u terminima temperamenta, dok se prisutnost ili odsutnost poremećaja može odrediti preko dimenzija karaktera.¹²⁶

Cloninger kritizira druge modele ličnosti izvedene na temelju faktorske analize smatrajući da oni ne razlikuju temperament i karakter te da faktorska analiza može odrediti samo broj dimenzija, ali ne njihovu kauzalnu strukturu u podlozi. Ističe i da struktura opaženog ponašanja ne mora biti nužno ista kao i biološka struktura u podlozi, jer socijalno učenje i okolinski faktori također utječu na ponašanje. Fenotipska struktura se može razlikovati od biološke jer je opaženo ponašanje rezultat interakcije genetskih i okolinskih utjecaja^{126,128}.

Tablica 1. Skraćeni prikaz Cloningerova modela ličnosti

	KARAKTER			TEMPERAMENT			
	SAMOUMJERENOST (SD)	KOOPERATIVNOST (C)	SAMO-TRANSCEDENCIJA (ST)	TRAŽENJE VOVOG (NS)	IZBJEGAVANJE ŠTETE (HA)	OVISNOST O NAGRADI (RD)	UPORNOST (P)
OSOBINE	Autonomnost, kontrola ponašanja, usmjerenost na ciljeve	Empatičnost Tolerantnost prema drugima	Meditacijska ponašanja, duhovnost, osjećaj povezanosti sa svim živim bićima	Impulzivnost, istraživački duh, ekstavaganantnost, uzbuđenost	Opreznost, strašljivost, sramežljivost, inhibiranost, napetost, sklonost brzom umaranju	Osjećajnost, upornost, suosjećajnost, želja za pomaganjem drugima, sposobnost za odgodu gratifikacije	Marljivost, odlučnost, ambicioznost, perfekcionizam

1.2.3. Akiskalov model

U Akiskalovom modelu su afektivni temperamenti izrazi supkliničkih fenotipova afektivnih poremećaja.¹²⁹

Akiskal opisuje 5 tipova afektivnih temperamenata: 1. Anksiozni koji je karakteriziran pretjeranom brigom; 2. Depresivni koji označava sklonost melankoliji i sniženom raspoloženju; 3. Hipertimni koji naginje veselom raspoloženju; 4. ciklotimni koji uključuje promjene raspoloženja između sniženog i povišenog; 5. Iritabilni karakteriziran skepticizmom i kriticizmom kao i sklonošću ljutnji i nasilju.¹³⁰

Temperamenti imaju početak u ranoj dobi, ostaju stabilni tijekom života i karakteristični su za određenu osobu u različitim životnim situacijama.¹³⁰ Slučajevi ekstremno izraženih temperamenata kod pojedinaca predstavljaju rizik za poremećaje raspoloženja.¹³¹

Temperamenti su u ovom modelu smatrani značajnim medijatorima između normalnog i patološkog raspoloženja.

Postoje značajne sličnosti i razlike ovog modela s Cloningerovim modelom temperamenta. Dok je u Cloningerovom modelu svaki temperament identificiran kao neovisno naslijeđena osobina koja se slaže s određenim bazičnim osjećajem, Akiskalov model je stvoren na konceptu predispozicije prema bolesti i elaboriran promatranjima uzoraka raspoloženja u kliničkoj praksi.¹³¹

Rezultati studije koja je uspoređivala Akiskalov i Cloningerov model u općoj populaciji ukazali su na pozitivnu korelaciju hipertimnog temperamenta i traženja novog, i negativnu između hipertimnog temperamenta i izbjegavanja štete. Depresivni temperament pozitivno korelira s izbjegavanjem štete i negativno s traženjem novog. Ciklotimni temperament pozitivno korelira s izbjegavanjem štete i traženjem novog. Ovisnost o nagradi i upornost ne koreliraju ni s jednim afektivnim temperamentom.¹³²

S obzirom da afektivni temperamenti predstavljaju subklinički fenotip afektivnih poremećaja, identifikacija tih temperamenata ima važne implikacije na klasifikaciju, prevenciju, liječenje i prognozu poremećaja raspoloženja.

Uzimajući navedeno u obzir, depresija je povezana s depresivnim temperamentom, manija s hipertimnim, nestabilni ciklotimni temperament nosi rizik za promjenu iz depresije u bipolarni II poremećaj po DSM- 4 klasifikaciji.¹³²

Afektivni temperamenti su povezani i s poremećajima ličnosti, pa je tako borderline poremećaj povezan s ciklotimnim temperamentom, ovisni i izbjegavajući poremećaj ličnosti

s depresivnim temperamentom, a narcistični, histrionični i antisocijalni poremećaj ličnosti s hipertimnim i ciklotimnim temperamentom.¹³²

Tablica 2. Osobine i povezanost afektivnih temperamenata s dimenzijama temperamenta na Inventaru temperamenta i karaktera (TCI)

AFEKTIVNI TEMPERAMENTI	OSOBI NE	POVEZANOST S DIMENZI JAMA TEMPERAMENATA NA UPITNIKU TCI			
		IZBJEGAVANJE ŠTETE(HA)	TRAŽENJE NOVOG (NS)	OVISNOST O NAGRADI (RD)	UPORNOST (P)
CIKLOTIMNI	Promjene raspoloženja između povišenog i sniženog	Pozitivna korelacija	Pozitivna korelacija	Nema korelacija	Nema korelacija
DEPRESIVNI	Sklonost melankoliji i sniženom raspoloženju	Pozitivna korelacija	Negativna korelacija	Nema korelacija	Nema korelacija
ANKSIOZNI	Pretjerana briga	Nema korelacija	Nema korelacija	Nema korelacija	Nema korelacija
IRITABILNI	Skepticizam, kriticizam, sklonost ljutnji	Nema korelacija	Nema korelacija	Nema korelacija	Nema korelacija
HIPERTIMNI	Veselo raspoloženje	Negativna korelacija	Pozitivna korelacija	Nema korelacija	Nema korelacija

1.3. BIOLOŠKE TEORIJE LIČNOSTI I GENI

U pogledu biološke podloge ličnosti postoje brojna istraživanja različitih područja, odnosno bioloških sustava, a jedno od njih su istraživanja povezanosti osobina ličnosti s neurotransmiterima i neurotransmitterskim transporterima o čemu će detaljnije biti govora u sljedećim poglavljima. U konačnici ličnost se povezuje s genima budući da oni stoje u pozadini navedenog kodirajući važne proteine koji pak reguliraju razinu neurotransmitera.

Jedan od autora koji je predlagao neurotransmitere kao biološku podlogu ličnosti je već spomenuti Cloninger koji je traženje novosti povezao s dopaminom, izbjegavanje štete sa serotoninom, a ovisnost o nagradi s noradrenalinom.¹²⁸

U novije vrijeme, odnosno od sredine 90.-ih, sve su češća molekularno-genetička istraživanja kojima se nastoje odrediti specifični geni koji su povezani s određenim osobinama ličnosti. Najčešće se u kontekstu ličnosti ispituju geni dopaminskog i serotoniniskog sustava. Ispituju se geni koji produciraju tvari koje utječu na razinu neurotransmitera njihovom razgradnjom, povratnim unosom ili vezivanjem za receptore. U pogledu transportera ispituju se polimorfizmi gena serotoniniskog (SERT) i dopaminskog transportera (DAT). Od polimorfizama SERT-a najčešće se istražuje 5-HTTLPR polimorfizam.

Prvi rezultati istraživanja tog tipa objavljeni su 1996. godine u radu, najčešće spominjanog kao pionira tog područja, Lescha i sur. koji su pronašli povezanost neuroticizma i 5-HTTLPR polimorfizma.¹³³ Na kraju se pitamo kako mi to nasljeđujemo osobine ličnosti ili obrasce ponašanja? Zuckermann smatra da ono što nasljeđujemo jest kemijska podloga koja producira i regulira proteine uključene u stvaranje živčanog sustava i neurotransmitera, enzima i hormona koji ih reguliraju.¹³⁴ Navodi da se ne rađamo kao ekstraverti, neurotici, impulzivni tragači uzbuđenja ili antisocijalne ličnosti, već se rađamo s razlikama u reaktivnosti mozgovnih struktura. Također ističe da objašnjenje utjecaja bioloških razlika na naše životne odluke, ne leži u odgojnim teorijama, niti u životnim iskustvima izvan obitelji. Smatra da jedino multidisciplinarna, razvojna i komparativna psihobiološka istraživanja mogu dati odgovore na postavljeno pitanje.

1.4. SEROTONINSKI TRANSPORTER

Serotonin je jedan od najstarijih znanih biogenih amina koji igra važnu ulogu u aktivnosti središnjeg živčanog sustava te u mnogim fiziološkim i psihološkim procesima. Nakon njegovog otpuštanja iz serotoninergičnih neurona u izvanstanični prostor, većina serotonina biva putem serotoninskog transportera (SERT) ponovo pohranjena u presinaptički serotoninergični neuron gdje se vraća u vezikule uz pomoć vezikularnog monoaminskog transporterskog proteina (VMAT, eng. *vesicular monoamine transporter protein*) ili razgrađuje uz pomoć monoamnioksidaze (MAO).¹³⁵ Serotoninski transporter je vezno mjesto za većinu antidepresiva, odnosno za sve tricikličke antidepresive i selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina.¹³⁵

Najveća gustoća serotoninskog transportera nalazi se u predjelu raphe nuclei i serotoninskim projekcijama u korteks, entorinalni korteks, hipokampus, amigdal, substanciju nigru, putamen i hipotalamus.¹³⁶

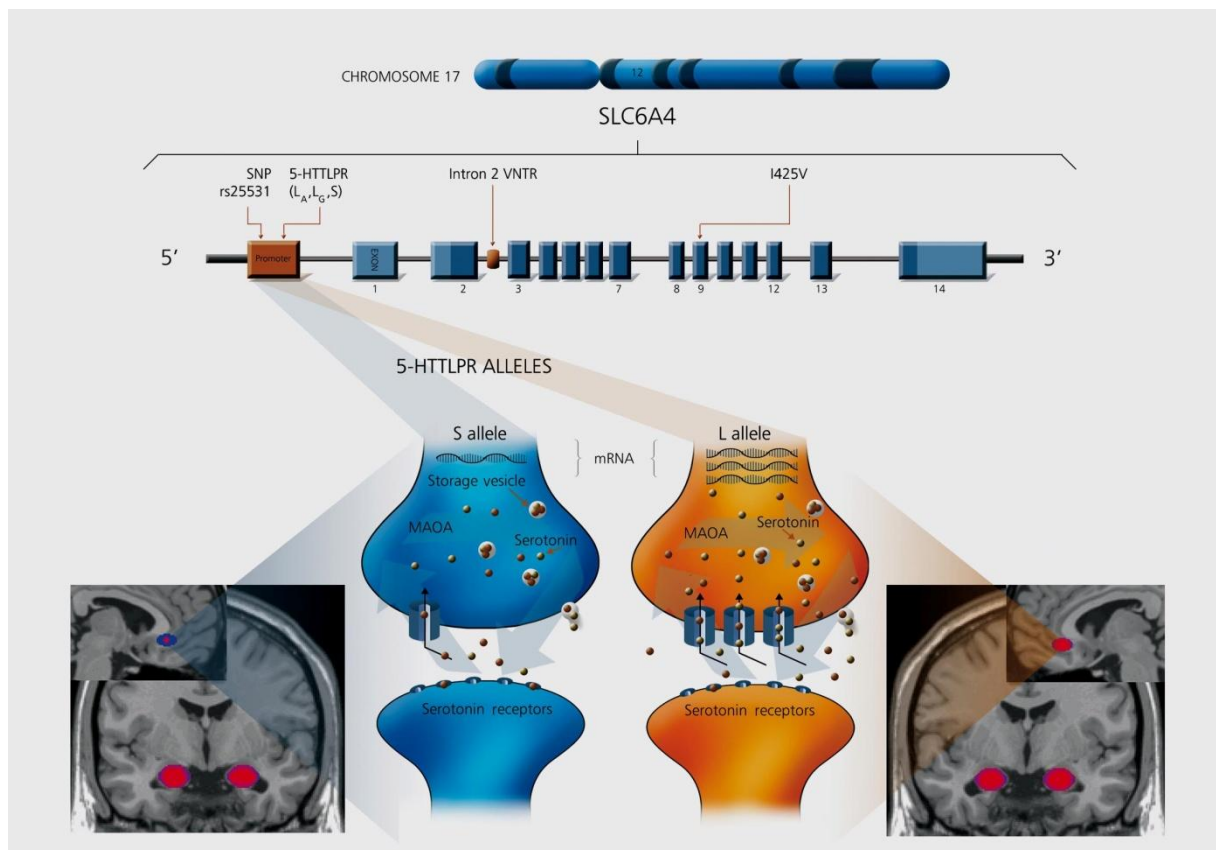
Genetske se varijacije serotoninskog transportera povezuju s nekim psihijatrijskim poremećajima i određenim osobinama ličnosti¹³⁷ o čemu će detaljnije biti govora u sljedećem poglavlju.

Na ekspresiju gena koji kodira SERT utječu različiti fiziološki mehanizmi uključujući cAMP, protein kinazu C i tirozin kinazu. Nakon translacije SERT se transformira procesima fosforilacije i defosforilacije te je njegova krajnja efikasnost definirana tercijskom strukturom, kao što je dimerna ili tetramerna konfiguracija.^{133,138} Spomenuti gen koji kodira SERT zove se SLC6A4, a nalazi se na kromosomu 17q11.1-q12 (17= 17. kromosom, q=dugi dio, 1=regija 1, 1=područje 1, 1=subpodručje 1). SLC6A4 se sastoji od otprilike 37,800 nukleotida (monomerska jedinica nukleinskih kiselina koja se sastoji od dušične baze, fosfata i šećera) ili 37.8 kilobaza. Sadrži 15 exona (kodirajućih dijelova kromosoma tj. regija DNK koja kodira protein) koji se sastoje od 3,756 nukleotida.¹³⁹

Najčešće proučavani polimorfizam tog gena koji je prvi identificirao Heils zove se 5-HTTLPR ili SERTPR ili rs4795541, a nalazi se u promotor regiji gena.^{140,141} To je indel (eng. *insertion/deletion*) promotor polimorfizam koji nastaje brisanjem ili ubacivanjem 43 ili 44 parova baza (par baza – povezanost dviju dušičnih baza na suprotnim stranama DNK ili RNK, bp, eng. *base pair*) i sadrži dva alela: kratki (s) i dugi (l). s alel (eng. *short*) se sastoji od 14 ponavljajućih elemenata, a l (eng. *long*) od 16 ponavljajućih elemenata.^{140,141,142} Indel polimorfizam je zapravo visoko polimorfan, pa su Nakamura i

autori pronašli 14 varijacija alela u populaciji japanaca i ispitanika evropskog porijekla (14-A, 14-B, 14-C, 14-D, 15, 16-A, 16-B, 16-C, 16-D, 16-E, 16-F, 19, 20, 22).¹⁴³

Funkcionalni polimorfizam u promoter regiji 5HTT gena povezan je s promjenama u aktivnosti serotonina, na način da je kratka forma (s alel) povezana sa smanjenom transkripcijskom efikasnošću 5-HTT promotera, stoga smanjuje ekspresiju SERT-a i ponovnu staničnu pohranu serotonina što je dokazano u više studija.^{133, 144,145,146} Osim što polimorfizam ima kapacitet da mijenja transkripcijsku efikasnost, on utječe i na bazalnu aktivnost in vitro.¹³³ S obzirom da se u većini studija pokazalo da se ss i sl genotipovi ponašaju slično, a razlikuju od ll genotipa, Lesch i suradnici zaključili su da je 5-HTTLPR polimorfizam dominantno-recesivne prirode.¹³³



Slika 1. Gen za serotoniniski transporter i njegova funkcija ovisno o vrsti alela

Varijacije alela serotoninskog transportera, uključujući 5-HTTLPR polimorfizam, Intron 2 VNTR i SNP polimorfizam te I425V varijantu. Alel l (narančasto) proizvodi značajno manje 5-HTT mRNA i manja je proteinska ekspresija od s alela (plavo), što dovodi do viših koncentracija serotonina u sinaptičkoj pukotini. Nositelji s alela pokazuju funkcionalno značajno slabiju spregu amigdale i prednjeg cingularnog korteksa.

(Gerretsen P, Müller DJ, Tiwari A, Mamo D, Pollock BG. The intersection of pharmacology, imaging, and genetics in the development of personalized medicine. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009; 11(4): 363-376.)

Distribucija genotipa 5-HTTLPR polimorfizma je istraživana u različitim etničkim skupinama te su među njima nađene značajne razlike. Tako u populaciji Kokeza (bijela rasa europskog porijekla) distribucija genotipa prati Hardy-Weinbergov ekvilibrij: ll-32 %, sl-49 %, ss-19 %.¹³³

U tablici 1 zorno su prikazane frekvencije s i l alela u različitim etničkim skupinama iz čega je jasno vidljivo da je osnovna razika u učestalosti javljanja l i s alela u bijele rase u usporedbi sa žutom rasom. Podaci u tablici su bazirani na srednjim vrijednostima računski dobivenim iz podataka iz više različitih studija.^{147,148,149,150,151,152,153}

Tablica 3. Geografske varijacije u frekvenciji alela rs4795541

Geografsko porijeklo	Frekvencija l alela (%)	Frekvencija s alela (%)
Afroameričko	83	17
Evropsko-američko	60	40
Indijsko	41	59
Afro-karipsko	23	77
Kinesko (Han)	26	74
Korejsko	23	77
Japansko	20	80

Osim navedenih s i l alela ovisno o 14 ili 16 ponavljajućih elemenata, opisani su i rijetki aleli s ponavljajućih 15,19,20 i 22 elementa, ali najčešće ograničenih na skupine posebnog etničkog porijekla.^{147,148,154,155}

Također, osim najviše istraživanog 5-HTTLPR polimorfizma, postoje i neki drugi koji se povezuju s određenim psihijatrijskim poremećajima te ću ih u ovom dijelu samo ukratko spomenuti budući da nisu predmet mojeg istraživanja.

VNTR (eng. *variable number tandem repeats*) polimorfizam uključuje broj dvojnih elemenata ponavljanja u intronu 3.^{138,156,157} Taj polimorfizam se sastoji od 9,10 ili 12 kopija ponavljajućih 16/17 parova baza. Rezultati studija ukazuju da je VNTR polimorfizam snažan regulator transkripcije na način da alel s 12 ponavljanja pokazuje snažniju transkripcijsku aktivnost¹⁵⁷, pa se smatra da ima ulogu u razvoju mozga i kasnije u odraslih kod neuroplastičnosti.¹⁵⁸ U nekim studijama je nađeno da je VNTR polimorfizam povezan s unipolarnom depresijom.¹⁵⁶

SNP (eng. *single nucleotide polymorphism*) po imenu Ile425Val lociran na 9. eksonu povzuje se s opsesivno-kompulzivnim poremećajem i rezistencijom na liječenje selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina.^{159,160}

Kao što sam već ranije u tekstu spomenula, 5-HTTLPR polimorfizam je povezan i s određenim psihičkim poremećajima. Caspi i suradnici su u svom istraživanju pronašli da su osobe nositelji s alela u izloženosti stresnim životnim okolnostima pokazivale više simptoma depresije, suicidalnog ponašanja i češće oboljevali od depresivnog poremećaja od osoba koje nisu nositelji s alela.¹⁶¹ Što se tiče suicidalnog ponašanja, rezultati su kontradiktorni jer je nađena povezanost suicidalnosti i sa s i l alelom, a isto tako i da nema nikakve povezanosti.¹⁶² Nađena je i povezanost s alela i sezonske depresije¹⁶³ i s alela i ovisnosti o alkoholu u nekoliko istraživanja^{164,165,166}, kao i s alela i anksioznih poremećaja.¹⁶⁷

1.5. DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA

1.5.1. Povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i osobina ličnosti

Od samog otkrića 5-HTTLPR polimorfizma postoje pokušaji da se on poveže s osobinama ličnosti, s obzirom da je rano bilo uočeno da su lijekovi koji djeluju preko serotoninskog transportera efikasni u liječenju anksioznih i depresivnih poremećaja. Jednako tako su Lesch i suradnici uočili da 5-HTTLPR polimorfizam utječe na terapijski odgovor na primijenjene antidepresive.¹⁵⁸ Tako su Smeraldi i suradnici u svojem istraživanju pokazali da pacijenti sa ss genotipom imaju slabiji odgovor na fluvoksamin od onih s ll ili sl genotipom, a Zanardi i suradnici su došli do istih rezultata u istraživanju s paroksetinom, dok su Pollock i suradnici pronašli da je odgovor na paroksetin brži u nositelja ll alela.^{168,169,170} Murphy i suradnici zaključuju na temelju svojeg istraživanja da je s alel povezan sa slabijim odgovorom na terapiju inhibitorima ponovne pohrane serotonina.¹⁷¹ Navedeni rezultati istraživanja uglavnom se odnose na europsku populaciju, dok je u populaciji pacijenata iz Koreje i Japana ss genotip povezan s boljim odgovorom na fluvoksamin, paroksetin i fluoksetin.¹⁵⁸

Istraživanja u području ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizama nerijetko su nedosljedna i kontradiktorna, stoga sam nastojala opisati sva dostupna istraživanja s navođenjem veličine uzorka, korištene mjere ličnosti i dijelom rezultata.

Lesch i sur. (1996.) na uzorku od 505 ispitanika, uglavnom muškog spola, braće/sestara, koristeći upitnik TPQ nalaze povezanost s alela i dimenzije izbjegavanja štete (HA).¹³³

Ebstein i sur. (1997.) u kohorti 120 zdravih ispitanika židovskog porijekla koristeći upitnik TPQ ne nalaze povezanost s alela ni s jednom od dimenzija na spomenutom upitniku. Značajnu povezanost nalazi u homozigotnih i heterozigotnih nositelja s alela i povišenog neuroticizma mjerenog upitnikom NEO-PI-R (eng. *NEO-Personality Inventory-Revised*).¹⁷²

Katsuragi i sur. (1999.) ispitivali su povezanost anksioznih crta ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma na uzorku od 101 studenta medicine i liječnika. Od upitnika ličnosti koristili su TPQ upitnik. Pronađena je značajna razlika između s/l i s/s genotipa, te između s/l i l/l grupe u usporedbi s s/s genotipom u kontekstu izbjegavanja štete. Naime, najveći rezultat imali su nositelji ss genotipa, nešto niži nositelji ll genotipa, a najniži heterozigoti. Autori zaključuju da su ll i sl genotipi sličniji međusobno negoli ss genotip u pogledu te osobine ličnosti.¹⁷³

Kumakiri i sur. (1999.) su ispitivali povezanosti ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma na uzorku od 144 studenata medicine. Od upitnika ličnosti koristili su NEO-PI-R i TCI upitnike. Nije pronađena značajna razlika između genotipa s obzirom na rezultate na mjeri anksioznih osobina ličnosti. Jedino je u TCI mjeri kooperativnosti pronađena razlika između genotipa ll i ls te ll i ss, s tim da je najviši rezultat zabilježen kod ll genotipa.¹⁷⁴

Benjamin i sur. (2000.) u uzorku 577 psihički zdravih ispitanika židovskog porijekla, dobrovoljaca, koristeći TPQ upitnik nalaze povezanosti s alela i dimenzije upornosti (P).¹⁷⁵

Herbst i sur. (2000.) u uzorku 946 zdravih dobrovoljaca, muškog i ženskog spola, koristeći upitnik TCI ne nalaze povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i dimenzije HA.¹⁷⁶

Greenberg i sur. (2000.) u uzorku 505 ispitanika, primarno muškaraca nalaze povezanost s alela i povišenog neuroticizma mjenenog upitnikom NEO-PI-R, čiji su rezultati ponovljeni i u uzorku od 397, uglavnom ženskih ispitanica, sestara/braće ispitanika prvog spomenutog uzorka. Što se tiče povezanosti s alela i HA, ona je potvrđena samo u objedinjenim rezultatima oba uzorka i to kod ispitanika koji su u srodstvu.¹⁷⁷

Samochowiec i sur. (2001.) su ispitivali povezanost temperamenta s polimorfizmima dopaminskih, nodadrenalinskih i serotoninskih (5-HTTLPR) gena na 127 zdravih studenata medicine. Od upitnika ličnosti koristili TCI upitnik. Glede 5-HTTLPR polimorfizma, pronađeni su niži rezultati na subdimenziji izbjegavanja štete (anticipatorna briga i pesimizam naspram neinhibiranog optimizma) u nositelja ls i ss genotipova u usporedbi s nositeljima ll genotipa.¹⁷⁸

Thierry i sur. (2004) su ispitivali povezanost ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma u 56 pacijentica oboljelih od sezonskog afektivnog poremećaja te na 76 zdravih ispitanika iz kontrolne skupine. Od upitnika ličnosti koristili su TCI upitnik. Pronađeni su niži rezultati na mjeri samousmjerenosti u skupini pacijentica koje su nositeljice s alela, u usporedbi s nositeljicama ll genotipa. Nije pronađena značajna razlika u dimenzijama TCI upitnika glede l alela između pacijentica i kontrolne skupine.¹⁷⁹

U drugom istraživanju Samochowiec i sur. (2004.) ispitujući povezanost ličnosti s polimorfizmom 5-HTTLPR na 100 zdravih studenata medicine, koristeći upitnika TCI, nisu pronašli povezanost polimorfizma 5-HTTLPR i izbjegavanja štete.¹⁸⁰

Se Joo i sur. (2005.) ispitivali su povezanost ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma na uzorku od 224 zdravih dobrovoljaca. Od upitnika ličnosti koristili su TCI upitnik. Pronađena je

značajna povezanost ss genotipa i većeg rezultata na mjeri perzistencije (P), ali povezanost nije nađena s dimenzijama HA, NS i RD.¹⁸¹

Monteleone i sur. (2006) su ispitali povezanost ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma na 125 bulimične pacijentice i 94 ispitanice kontrolne skupine. Koristili su TCI upitnik. Na uzorku pacijentica pronašli su povezanost većeg HA sa s alelom.¹⁸²

Schmitz i sur. (2007.) na uzorku od 410 zdravih ispitanika nisu pronašli povezanost HA mjereno upitnikom TCI i 5-HTTLPR polimorfizma.¹⁸³

Gonda i sur. (2007.) su na uzorku od 169 zdravih dobrovoljki, kohesnog porijekla našli povezanost s alela i sniženog rezultata na dimenziji samousmjerenosti (S) na TCI upitniku, ali nisu našli povezanost s alela i HA.¹⁸⁴

Must i sur. (2007.) su ispitali povezanost neuroticizma i 5-HTTLPR polimorfizma s načinom donošenja odluka na uzorku od 124 depresivna pacijenta. Od upitnika ličnosti koristili su TCI upitnik. Između ostalog, pronađena je povezanost većeg rezultata na dimenziji perzistencije (P) i ll genotipa.¹⁸⁵

Lin i sur. (2007.) su ispitali su povezanost specifičnih osobina ličnosti i 5-HTTLPR u alkoholičara te alkoholičara oboljelih od anksioznih i depresivnih poremećaja na uzorku od 133 ispitanika te 57 zdravih ispitanika iz kontrolne skupine. Od upitnika ličnosti koristili su TPQ upitnik. Glede 5-HTTLPR polimorfizma pokazalo se da je traženje novosti (NS) povezano sa ss genotipom u anksiozno depresivnih alkoholičara. Pokazalo se i da je dimenzija izbjegavanja štete (HA) viša u nositelja s/l i l/l genotipa.¹⁸⁶

Kazantseva i sur. (2008.) ispituju povezanost ličnosti i polimorfizama: 5-HTTLPR, A7G SNP u 5-HTTLPR i STin2 VNTR na 301 ispitaniku. Koristili su TCI upitnik. Iako je pronađen značajan doprinos STin2 VNTR polimorfizma, nije pronađen za 5-HTTLPR, ali je pronađen značajan interakcijski utjecaj tih dvaju polimorfizama, tako što su nositelji s12 haplotipa imali niže rezultate na traženju novosti (NS), a nositelji s10, niži rezultat na izbjegavanju štete (HA).¹⁸⁷

Suzuki i sur. (2008) su ispitali su povezanost dimenzija ličnosti: HA i NS s kombinacijom polimorfizama 5-HTTLPR i 3081 A/T na uzorku od 575 zdravih žena. Od upitnika ličnosti koristili su TCI upitnik. Nijedan polimorfizam nije zasebno imao utjecaja na rezultate na skalama HA i NS, no interakcijski efekt se pokazao značajnim za navedene dvije dimenzije ličnosti. Pokazalo se da ispitanice koje su nositeljice ss genotipa koji smanjuje funkciju serotoninskog transportera imaju viši rezultat na skali HA, a niži na skali NS.¹⁸⁸

Osim navedenih pojedinačnih studija, provedeno je i nekoliko metaanaliza.

Sen, Burmeister i Gosh (2004.) provode meta-analizu na 23 istraživanja da ispituju povezanost anksioznih osobina ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma. Pokazali su da su viši rezultati na mjerama anksioznih osobina povezani sa s alelom. Kada su analizirali i korištene upitnike ličnosti, pronađena je značajna veza između NEO neuroticizma i polimorfizma dok veza TCI/TPQ dimenzije izbjegavanja štete i polimorfizma nije bila statistički značajna.¹⁸⁹

Munafo, Clark i Flint (2005.) provode meta-analizu u svrhu provjere utjecaja korištenih mjernih instrumenata na povezanost anksioznih osobina ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma. Analiza je rađena na 24 istraživanja. Istraživači navode da su pronašli potvrdu da instrumentarij utječe na rezultate, ali da su suprotnog smjera od rezultata meta-analiza koje su proveli Schinka i sur (2004)¹⁹⁰ te Sen i sur (2004.)¹⁸⁹. Dakle, pronađena je značajna veza TCI/TPQ izbjegavanja štete i s/s genotipa, ali nije pronađena značajna veza neuroticizma i genotipa. Istraživači ističu da ne mogu isključiti postojanje veze između anksioznih osobina ličnosti i 5HTT gena, pogotovo u pogledu dimenzije izbjegavanja štete, no njihovi rezultati ukazuju da je taj efekt, ako postoji, mali.¹⁹¹

Munafo i sur. (2009.) provode još jednu meta-analizu u cilju ispitivanja povezanosti anksioznih crta ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma. Analiza je rađena na 42 istraživanja. Nije pronađena značajna veza izbjegavanja štete s polimorfizmom, no pronađena je značajna veza neuroticizma mjerenog NEO upitnicima i 5-HTTLPR polimorfizma.¹⁹²

Minelli i sur. (2011.) također provode meta-analizu s ciljem ispitivanja povezanosti anksioznih osobina ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma. Analizu su proveli na 44 istraživanja. Rezultati su pokazali da postoji povezanost između viših rezultata na mjerama anksioznih osobina ličnosti (HA) i s/s genotipa u ispitanika bijele rase. No kada su iz analize izbačena istraživanja koja nisu koristila strukturiranu psihijatrijsku provjeru ispitanika, veze nije više bilo.¹⁹³

Razlike u rezultatima metaanaliza pripisuju se u nekim slučajevima promatranju istraživanja na relativno malom uzorku, izostanku nešto kasnije objavljenih istraživanja u analizi, uključivanju studija koje su koristile uzorak koji nije u Hardy-Weinbergovom ekvilibriju ili uzorka sa značajnom patologijom. Zamjerke su i korištenje l/l genotipa kao usporedbe za preostala dva genotipa s/s i s/l te provođenje statističke analize S-Plus softverom umjesto SPSS-om.¹⁹⁴

Zaključno možemo reći da povezanost ličnosti i 5-HTTLPR polimorfizma u prikazanim istraživanjima najdosljednije ukazuje povezanost viših rezultata na mjerama anksioznih osobina ličnosti, neuroticizma i izbjegavanja štete (HA) sa s alelom.

Od prikazanih istraživanja 7 ih je potvrdilo, a također i 2 metaanalize, povezanost s alela i povišenog rezultata na dimenziji izbjegavanja štete (HA), 1 studija je pronašla povezanost l/l i s/l genotipa i povišenog rezultata na dimenziji izbjegavanja štete, 2 studije su pronašle povezanost sniženog rezultata na dimenziji samousmjerenosti (SD) i s alela, 1 studija povišeni rezultat na dimenziji kooperativnosti (C) i l/l genotipa, a 1 studija snižen rezultat na dimenziji traženja novog (NS) i s alela.

Što se tiče povezanosti 5HTTLPR polimorfizma i afektivnih temperamenata mjerenih upitnikom TEMPS-A (eng. *Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego*)¹³⁰ postoji svega nekoliko istraživanja koja ne daju jednoznačne rezultate.

Dva rada Gonde i sur. (2006., 2008.) na uzorcima zdravih žena, dobrovoljaca, nalaze povezanost s alela i depresivnog, anksioznog, iritabilnog, a pogotovo ciklotimnog temperamenta, dok takva povezanost nije nađena za hipertimni temperament.^{195,184}

Landaas i sur. (2010.) na mješovitom uzorku dobrovoljaca (404 žena i 287 muškaraca), iz opće populacije, ne nalaze povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i ciklotimnog temperamenta.¹⁹⁶

Kang i sur. (2008.) u populaciji zdravih Koreanaca (290 ispitanika, oba spola) ne nalaze nikakvu povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i afektivnih temperamenata.¹⁹⁷

Yuan i sur. (2012.) na uzorku od 305 oboljelih od bipolarnog poremećaja i 272 zdravih ispitanika nalaze povezanost s alela s anksioznim teperamentom u skupini pacijenata s bipolarnim poremećajem, a s/l genotip povezan s bipolarnim poremećajem u žena.¹⁹⁸

1.5.2. Povezanost aleksitimije i osobina ličnosti

Nekoliko istraživanja povezanosti aleksitimije (mjereno upitnikom TAS-20) i osobina ličnosti prikazuje slične rezultate u kojima se navodi povezanost aleksitimije i dimenzija izbjegavanja štete (HA), ovisnosti o nagradi (RD), samousmjerenosti (SD) i samotranscedencije (ST) mjereno upitnikom TCI. U nastavku ću pojedinačno ukratko opisati istraživanja na način kao i u prethodnom poglavlju.

Grabe i sur. (2001.) na uzorku od 254 bolničkih i ambulantnih psihijatrijskih bolesnika (156 žena i 98 muškaraca) nalaze pozitivnu korelaciju aleksitimije i dimenzije HA te negativnu aleksitimije i dimenzija SD i RD.¹⁹⁹

Picardi i sur. (2005.) na uzorku od 221 studenta nalaze korelaciju aleksitimije i povišenog rezultata na dimenziji HA te sniženih rezultata na dimenzijama SD, RD i C.²⁰⁰

Celikel i sur. (2010.) na uzorku od 81 ambulantnog depresivnog bolesnika nalaze 33,3 % aleksitimičnih (rezultat na TAS-20 veći od 60) kod kojih je aleksitimija u negativnoj korelaciji s dimenzijama RD i SD. U ukupnom uzorku, gledajući pojedine facete na TAS-20, uočeno je da faceta F1 pozitivno korelira s dimenzijom ST, a negativno s dimenzijom SD, dok faceta F2 negativno korelira s dimenzijama RD i SD.²⁰¹

Hrčova (2012.) u svom diplomskom radu na uzorku od 252 zdrava adolescenta navodi pozitivnu korelaciju aleksitimije i dimenzije HA, a negativnu aleksitimije i dimenzije SD.²⁰²

Kuloglu i sur. (2013.) na uzorku od 60 pacijenata oboljelih od multiple skleroze i 60 kontrolnih ispitanika koji su odgovarali po dobi i spolu oboljelima nalaze u uzorku oboljelih snižene rezultate na dimenzijama HA, SD i P te snižene rezultata na upitniku TAS-20, kao i na pojedinačnim facetama F1 i F4. U grupi oboljelih aleksitimija pokazuje negativnu korelaciju s dimenzijom SD, a pozitivnu s dimenzijom ST.²⁰³

1.5.3. Povezanost aleksitimije i 5-HTTLPR polimorfizma

Pretraživanjem literature pronašla sam samo 2 rada na navedenu temu i to oba rađena na uzorku žute rase (u Južnoj Koreji i Japanu).

Ham i sur. (2005.) na uzorku od 109 zdravih studenata ne nalaze povezanost niti jednog 5-HTTLPR genotipa (s/s, s/l, l/l) i aleksitimije.²⁰⁴

Kano i sur. (2012.) na uzorku od 304 zdravih dobrovoljaca, Japanaca (148 muškaraca i 156 žena) nalaze povezanost povišenih rezultata na skali aleksitimije, kao i pojedinačno na faceti F1 s l/l genotipom, osobito kod ženskog spola.²⁰⁵

1.6. HIPOTEZA I CILJEVI

1.6.1. Hipoteze

U populaciji zdravih bijelaca postoji povezanost s alela gena SLC6A4 koji kodira serotoninski transporter s određenim osobinama ličnosti. Povezan je s povišenim rezultatom na dimenziji izbjegavanja štete (HA) i sniženim rezultatima na dimenzijama traženja novog (NS) i samousmjerenosti (SD). Također je povezan s ciklotimnim, depresivnim, anksioznim i iritabilnim temperamentom.

Aleksitimija je pozitivno povezana sa s alelom te s povišenim rezultatom na dimenziji izbjegavanja štete (HA) i sniženim rezultatima na dimenzijama traženja novog (NS) i samousmjerenosti (SD).

Veći stupanj aleksitimije povezan je s prisutnošću anksioznog i iritabilnog temperamenta.

1.6.2. Ciljevi

Ciljevi istraživanja su:

Utvrditi genotip za serotoninski transporter (SERT) ispitanika u istraživanom uzorku te njegovu povezanost s osobinama temperamenta, karaktera i aleksitimije te međusobnu povezanost aleksitimije i osobina temperamenta i karaktera kao bitnih osobina ličnosti. Navedeno se utvrđuje kroz sljedeća ispitivanja:

1. Ispitati frekvenciju pojedinih alela 5-HTTLPR u ispitivanoj populaciji
2. Ispitati povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i aleksitimije
3. Ispitati povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i dimenzija temperamenta i karaktera mjereno upitnikom TCI i povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i osobina temperamenta mjereno upitnikom TEMPS-A, SV.
4. Ispitati povezanost aleksitimije i određenih osobina temperamenta i karaktera ispitivanih navedenim upitnicima

2. ISPITANICI I POSTUPCI

2.0. ISPITANICI I POSTUPCI

2.1. Ispitanici

Provedena je prospektivna studija na 120 regrutiranih ispitanika koji su dali informirani pristanak. Od navedenog broja ispitanika, u 14 je propao uzorak krvi i izolacija DNA, a 10 ispitanika nisu u potpunosti ispunili upitnike te su kao takvi smatrani nevažećim i bili isključeni iz daljnjeg istraživanja.

Ispitanike su sačinjavali medicinsko i nemedicinsko osoblje KBC Sestre milosrdnice i OB Zabok, studenti Sveučilišta u Zagrebu i djelatnici MUP-a. U istraživanje su uključeni ispitanici oba spola, dobnog raspona od 18 do 60 godina, tjelesno i psihički zdravi (bez poremećaja na osi I i II prema DSM-IV klasifikaciji). Svaki ipitanik dobio je “Obavijest za ispitanika” u kojem je na par stranica A4 formata jasno objašnjen cilj istraživanja, osnovna dosadašnja saznanja o aleksitimiji, temperamentu, karakteru i polimorfizmu serotoninskog transporetra, kao i način rješavanja upitnika i uzimanja krvi. Prije samog početka rješavanja upitnika i uzorkovanja, psihijatar je razgovarao sa svakim ispitanikom i isključio postojanje psihičkih poremećaja na osi I i II prema DSM-IV klasifikaciji²⁰⁶.

Istraživanje je odobrilo etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i etičko povjerenstvo KBC Sestre milosrdnice.

2.2. Postupci

2.2.1. Upitnici

Za potrebe ovog istraživanja korišten je kratak strukturirani upitnik koji sadrži sociodemografske podatke kao što su: dob, spol, stupanj naobrazbe, radni status, bračno stanje i životni standard.

U svrhu određivanja osobina ličnosti primijenjeni su upitnici: Toronto skala aleksitimije, TAS-26 (eng. *Toronto Alexithymia Scale*), Inventar temperamenta i karaktera, TCI (eng. *Temperament and Character Inventory*) i Upitnik evaluacije temperamenta, TEMPS-A, SV (eng. *Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego*).

Toronto skala aleksitimije, TAS-26 je samoocjenska skala koja se sastoji od 26 tvrdnji koje se grupiraju u četiri facete: 1. Poteškoće u identificiranju i opisivanju emocija (F1); 2. Poteškoće u razlikovanju između emocija i tjelesnih senzacija uslijed emocionalnog pobuđenja (F2); 3. Manjak fantazija (F3); 4. Eksternalno orijentiran način razmišljanja (F4).²⁰⁷ Na svaku tvrdnju u skali, odgovara se Likertovim principom pri čemu 1 označava „posve netočno“, 2 označava „uglavnom netočno“, 3 označava „ni točno ni netočno“, 4 označava „uglavnom točno“, a 5 označava „posve točno“. Ukupni rezultat na skali se dobiva zbrajanjem izabranih numeričkih vrijednosti svake tvrdnje od ukupno 26 tvrdnji. Rezultat od 74 i više bodova ukazuje na aleksitimične osobe, a 62 boda i manje na nealeksitimične. Skala je validirana na uzorku hrvatske populacije, 194 zdrava dobrovoljca (114 muškaraca i 80 žena, dobnog raspona od 18 do 60 godina) medicinskog i nemedicinskog osoblja KBC Sestre milosrdnice i OB Zabok, studenata Sveučilišta u Zagrebu i djelatnika MUP-a. Pokazala je zadovoljavajuću pouzdanost, Cronbach $\alpha = 0.71$.²⁰⁸

TCI je samoocjenski upitnik sastavljen od 240 tvrdnji na koje ispitanici odgovaraju sa „DA“ ili „NE“. TCI mjeri 7 dimenzija ličnosti : 4 dimenzije temperameta- traženje novog (*novelty seeking*), izbjegavanje štete (*harm avoidance*), ovisnost o nagradi (*reward dependence*) i upornost (*persistence*) i 3 dimenzije karaktera- samousmjerenost (*self-directedness*), kooperativnost (*cooperativeness*) i samotranscedencija (*self-transcendence*).¹²⁴ Turska verzija TCI upitnika pokazala je pouzdane psihometrijske osobine i konstruktivnu valjanost te ukazala na mogućnost njegovog korištenja kako u kliničkoj populaciji, tako i u neurobiološkim istraživanjima.²⁰⁹ Što se tiče hrvatske populacije, do sada je na njoj bio primijenjen samo upitnik TCI-R koji je na populaciji ambulantnih psihijatrijskih pacijenata (n=328) pokazao zadovoljavajuću pouzdanost i valjanost.²¹⁰

Upitnik evaluacije temperameta, TEMPS-A, SV sastavljen je od 39 tvrdnji na koje ispitanici odgovaraju sa „DA“ ili „NE“ prilikom čega se odgovor „DA“ boduje s 1 bodom, a odgovor „NE“ s 0 bodova.¹³⁰ Upitnik je psihometrički validan, a mjeri anksiozni, depresivni, hipertimni, ciklotimni i iritabilni temperament.²¹¹

2.2.2. Laboratorijske metode

Kako bismo utvrdili genotip serotoninskog transportera potrebno je izolirati DNA i napraviti genotipizaciju. Genotipizacija je moguća zahvaljujući sposobnosti DNA da se replicira, a upravo replikacija DNA predstavlja osnovu metode PCR (eng. *Polymerase Chain*

Reaction) koju ću u nastavku ovog poglavlja opisati. DNA je sastavljena od dva polinukleotidna lanca koji sadrže dušične baze (adenin, gvanin, citozin, timin koji su nosioci genetičke informacije), deoksiribozu i fosfatne grupe koje imaju strukturnu ulogu, a odmotavanjem tih dvaju lanca koji čine dvostruku uzvojniju, dobiva se mogućnost da svaki lanac postane kalup za stvaranje komplementarnog lanca.

2.2.2.1. Uzorkovanje

Ispitanicima, zdravim dobrovoljcima (nakon provedenog intervjua i objasnjenja postupka koji slijedi) uzeti su uzorci krvi za analizu genotipa serotoninskog transportera. Uzorci krvi uzimani su u vremenu od 7 do 9 sati prijepodne u OB Zabok, KBC Sestre milosrdnice i na Policijskoj akademiji Uzorci su uzimani iz kubitalne vene u vakuumiranu epruvetu s EDTA antikoagulansom proizvođača *Greiner* K₃EDTA (etilendiamintetraoctena kiselina) od 3 mL, a molarnom koncentracijom antikoagulansa $4,55 \pm 0,85$ mmol/L krvi, prema preporuci ICSH (eng. *International Council for Standardization in Hematology*).

2.2.2.2. Prijevoz i skladištenje uzoraka

Uzorci su dopremljeni s navedenih mjesta uzorkovanja u Klinički zavod za kemiju KBC Sestre milosrdnice u vremenu od jednog sata od uzimanja u fiksiranim stalcima bez pothlađivanja.

Svi uzorci su bili skladišteni najdulje 2 sata na sobnoj temperaturi prije analiziranja.

2.2.2.3. Izolacija DNA

Izolacija DNA iz pune krvi se provodila makrometodom izoliranja koja uključuje sljedeće postupke:

1. liziranje stanica,
2. enzimski i kemijski ekstrahiranje kako bi se uklonili stanični proteini, RNA i druge makromolekule,
3. izdvajanje DNA taloženjem u apsolutnom alkoholu i
4. otapanje DNA u TE (Tris-EDTA) puferu (1:100 razrijeđenje), pH 8,0 za određivanje koncentracije DNA

Nakon opisanih postupaka mjerila se absorbanca (A) spektrofotokemijski pri valnoj dužini 260 nm: $C\ DNA = \text{razrjeđenje} \times F \times A = 100 \times 50 \times A$. Kvaliteta izolirane DNA se ispitivala elektroforezom u 0,3 % agaroznom gelu s Etidijevim bromidom.

2.2.2.4. Polimerazna lančana reakcija, PCR (eng. *Polymerase Chain Reaction*)

PCR je metoda kojom se relativno kartki dio DNA, koji sadrži gene od interesa, eksponencijalno se umnožavao u identične kopije. Na umnoženim produktima provodila se analiza mogućih genskih promjena (mutacija, delecija, translokacija).

PCR metoda sadržava 3 faze:

1. Izvorna molekula DNA se denaturira zagrijavanjem na 94-96 °C kroz 3 minute pri čemu nastaje jednolančana DNA,
2. na temperaturi od 50 do 65 °C se oligonukleotidni DNA odsječci (početnice, eng. *primeri*) komplementarni s graničnim dijelovima slijeda koji se umnaža (eng. *template*) vežu sa svojim templateom (eng. *annealing*),
3. na temperaturi od 72 °C enzim Taq (*Thermus aquaticus*) polimeraza sintetizira dio DNA koji se nadovezuje na slijed primera vezanih za granične dijelove DNA.

U sljedećem ciklusu novostvorene molekule DNA postajale su kalup. Da bismo stvorili dovoljno genetičkog materijala za analizu, cijeli proces se ponavljao tijekom 25 do 35 ciklusa. Sama metoda izvodila se na način da su se 100 ng DNA, DNA Taq polimeraza, deoksiribonukleotid trifosfati (dATP, dCTP, dGTP i d TTP) i dvije početnice (primeri) sa solima i detergentom određenih koncentracija podvrgavali inkubaciji pod specifičnim uvjetima.

Pet µL PCR umnoška analiziralo se u 1% agaroznom gelu. Pozitivni uzorci su bili korišteni za daljnje analize, odnosno digestiju pomoću restrikcijskih endonukleaza.

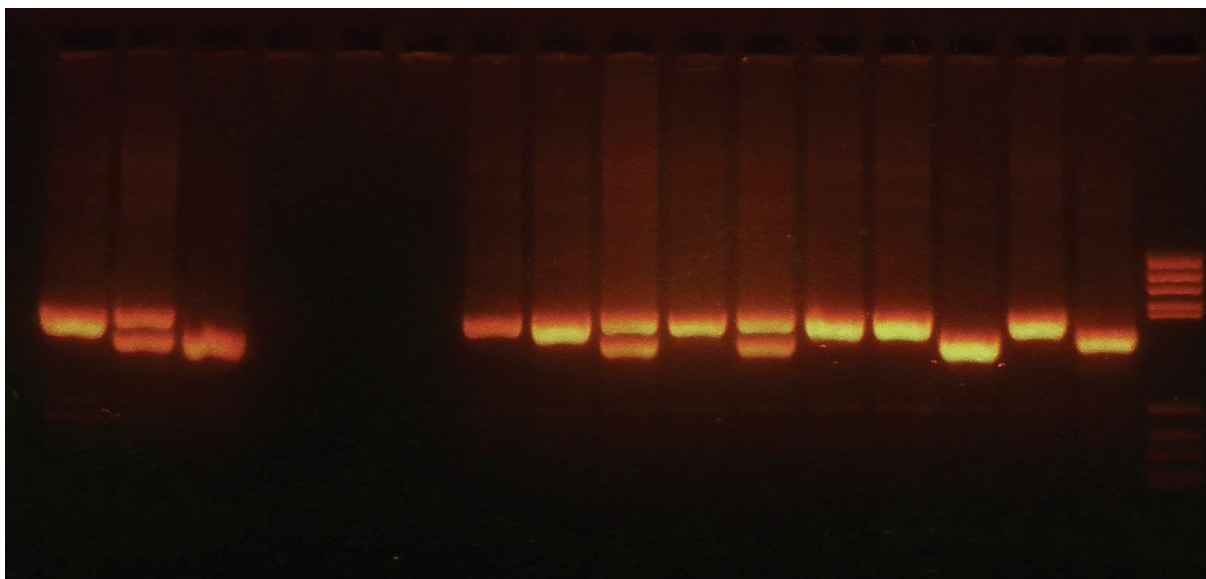
3.2.2.5. RFLP (eng. Restriction Fragment Length Polymorphism)

RFLP je metoda kojom se PCR produkt specifično cijepa pomoću restrikcijskih endonukleaza koje imaju sposobnost cijepanja DNA specifičnih nukleotidnih slijedova, što rezultira ulomcima različite dužine, ovisno o genotipu. Veličinu produkata digestije procjenjivali samo elektroforezom na agaroznom gelu uz bojenje etidij bromidom. Razlike u veličini fragmenta DNA nastalih kao rezultat digestije restrikcijskim endonukleazama

nazvane su polimorfizam dužine restrikcijskog fragmenta (RFLP). Pet μL DNA markera koristio se kao standard veličine ulomaka. Rezultati su bili dokumentirani snimanjem na polaroid 667 filmu. Prema navedenim metodama identificirali su se homozigotni i heterozigotni nositelji dugog kraka alela l (528 bp) i nositelji kratkog kraka alela s (484 bp).

Navedene metode provedenu su na aparatu marke Ependorf Light Cycler.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15



Slika 2. Reprezentativni gel fragmenata 5-HTTLPR PCR iz genomske DNA prikazuje fragmente dobivene PCR-om koristeći genomsku DNA izoliranu iz leukocita specifičnih za 5-HTTLPR polimorfizam. Linija 15 je molekularni marker. Linije 1-3 su kontrole s poznatim genotipovima (1. l/l, 2. l/s, 3. s/s). Linija 4 prikazuje uzorak vode, dok linije 5-14 prikazuju genotipove ispitanika (5. l/l, 6. l/l, 7. l/s, 8. l/l, 9. l/s, 10. l/l, 11. l/l, 12. s/s, 13. l/l, 14. s/s).

(Slika je dobivena ljubaznošću dr.sc. Marija Štefanovića, pročelnika Kliničke jedinice za molekularnu dijagnostiku i farmakogenetiku, KBC Sestre milosrdnice).

2.2.3. Statistička analiza

Rezultati su prikazani tabelarno. Deskriptivne varijable prikazane su kao srednje vrijednosti i standardne devijacije ili frekvencije i postupci, ovisno je li varijabla bila kontinuirana ili nominalna.

Rezultati na skalama ličnosti, temperamenta i karaktera prikazani su kao srednje vrijednosti, standardne devijacije uz interval pouzdanosti (95%). Prije daljnje statističke obrade provjerena je distribucija kontinuiranih varijabli kao što su rezultati na skalama ličnosti, temperamenta i karaktera. Normalnost distribucije je provjerena Kolmogorov-Smirnovljevim testom.

Rezultati 5-HTTLPR polimorfizma prikazani su kao frekvencije i postotci uz ispitivanje Hardy-Weinbergova ravnoteže koja nije pokazala statističku značajnost, drugim riječima populacija ispitanika je bila prikladna za daljnja istraživanja. Da bismo utvrdili ima li razlike između pojedinih osobina ličnosti, temperamenta ili karaktera u ispitivanom uzorku, a s obzirom na genotip SERT-a učinjena je ANOVA.

Daljnijim multivarijatnim statističkim metodama, regresijskim analizama (multipla regresija ili logistička regresija) ispitivana je povezanost pojedinih osobina ličnosti, temperamenta ili karaktera a sobzirom na polimorfizam SERT-a ili s obzirom na razinu aleksitimije. U ovim analizama ovisna varijabla je bila aleksitimija a prediktorske varijable bile su osobine ličnosti, temperamenta ili karaktera. Ukoliko se ispitivala povezanost genotipa SERT-a s osobinama ličnosti, temperamenta, karaktera ili aleksitimije tada je zavisna varijabla bila genotip SERT-a (prisustvo ili odsudstvo s alela), a prediktorske varijable bile su temperament, ličnost, karakter ili aleksitimija.

Statistička značajnost smatrala se značajnom na razini 5%. Statistička obrada učinjena je s pomoću komercijalnog statističkog paketa IBM SPSS verzija 20.

3. REZULTATI

3.0. REZULTATI

3.1. Socio-demografska obilježja

U istraživanje je bilo uključeno 96 zdravih ispitanika prosječne dobi $34,6 \pm 10,2$ (mean \pm SD). U tablici 3.1 prikazana su socio-demografska obilježja ispitanika. U uzorku je bilo 56 muškaraca i 38 žena, u svojstvu bračnog statusa 64 ih je bilo oženjenih/udanih, 20 neoženjenih/neudanih, 5 u izvanbračnoj zajednici i 4 razvedenih. Što se tiče naobrazbe 24 ih je bilo sa srednjom stručnom spremom (završenom tro- ili četvorogodišnjom srednjom školom), a 70 sa završenom višom ili visokom stručnom spremom. U svojstvu životnog standarda, 19 ih je imalo standard viši od prosjeka, 72 prosječan, a 3 ispodprosječan.

Tablica 3.1. Sociodemografske karakteristike ispitanika

	N=96	%
Spol:		
Muški	57	59,4
Ženski	39	41,6
Bračni status:		
Oženjen/udana	64	66,6
Neoženjen/neudana	20	20,8
Izvanbračna zajednica	6	6,25
Razveden	6	6,25
Naobrazba:		
Srednja stručna sprema	25	26,0
Viša/visoka stručna sprema	71	74,0
Životni standard:		
Iznadprosječni	19	19,8
Prosječni	72	75,0
Ispodprosječni	5	5,2
Dob (godine):		
Srednja vrijednost \pm SD	34,6 \pm 10,2	

3.2. Srednje vrijednosti rezultata na ispitivanim upitnicima

U tablicama 3.2, 3.3 i 3.4 vidljive su srednje vrijednosti i standardne devijacije (srednja vrijednost \pm SD), kao granice 95 % intervala pouzdanosti te minimum i maksimum za rezultate dobivene na svim upitnicima te na njihovim ispitivanim dimenzijama temperamenta i karaktera.

Tablica 3.2. Rezultati uzorka na Toronto skali aleksitimije (TAS-26)

Srednja vrijednost \pm SD	95% Interval pouzdanosti	
	donja	gornja
73,6 \pm 8,92	71,74	75,48

Tablica 3.3. Rezultati uzorka na Inventaru temperamenta i karaktera (TCI) za dimenzije traženje novog (NS), izbjegavanje štete (HA), ovisnost o nagradi (RD), upornost (P), kooperativnost (C), samousmjerenost (SD) i samotranscendencija (ST)

	Srednja vrijednost±SD	95% Interval pouzdanosti	
		donja	gornja
TRAŽENJE NOVOG (NS)	18,99± 5,37	17,86	20,12
IZBJEGAVANJE ŠTETE (HA)	13,26± 6,14	11,97	14,54
OVISNOST O NAGRADI (RD)	18,32± 4,32	17,42	19,23
UPORNOST (P)	4,53± 2,03	4,11	4,96
KOOPERATIVNOST (C)	30,49± 5,67	29,30	31,68
SAMOUSMJERENOST (SD)	32,43± 7,49	30,86	34,0
SAMOTRANS. (SD)	12,40± 6,30	11,08	13,72

Tablica 3.4. Rezultati uzorka na Upitniku evaluacije temperamenta (TEMPS- A,) za ciklotimni, depresivni, anksiozni, iritabilni i hipertimni temperament

	Srednja vrijednost±SD	95% Interval pouzdanosti	
		donja	gornja
Ciklotimni	2,71± 2,65	2,16	3,27
Depresivni	1,13± 1,74	0,77	1,50
Anksiozni	1,06± 1,22	0,80	1,31
Iritabilni	1,91± 1,57	1,58	2,24
Hipertimni	4,83± 2,33	4,34	5,332

3.3. Prevalencija 5-HTTLPR genotipa

Što se tiče prevalencije pojedinih alela, odnosno genotipova u ispitivanom uzorku, nađeno je da 41 ispitanik ima genotip ll, 43 ispitanika imaju genotip ls, a 12 ispitanika ima genotip ss.

Za 5-HTTLPR polimorfizam je izračunata očekivana frekvencija za pojedini genotip (Hardy-Weinbergova ravnoteža). χ^2 -testom ispitivano je postojanje statistički značajne razlike između očekivanih (izračunatih frekvencija) i frekvencija dobivenih u istraživanju. Kako je dobivena vrijednost $p > 0,05$ ($p = 0,8893$), zaključili smo da nema razlike između očekivanih i dobivenih frekvencija te da raspodjela 5-HTTLPR polimorfizma ne odstupa od Hardy-Weinbergove ravnoteže. U ispitivanoj populaciji bilo je 65,1 % l alela i 34,9 % s alela. Navedeno je prikazano u tablici 3.5.

Tablica 3.5. Prevalencija 5-HTTLPR genotipa u ispitivanoj populaciji

genotip	Frekvencija M	Postotak %	očekivano	Frekvencija alela	
				L	S
LL	41	42,7	40,7	125 (65,1%)	67 (34,9 %)
LS	43	44,8	43,6		
SS	12	12,5	11,7		

3.4. Statistička značajnost povezanosti 5-HTTLPR polimorfizma i aleksitimije

Da bismo utvrdili povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i aleksitimije, učinjena je jednosmjerna ANOVA kojom je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u dobivenom rezultatu na upitniku TAS-26 ovisno o pojedinom genotipu ($F= 5,31, p= 0,01$). Navedeno je prikazano u tablici 3.6.

Tablica 3.6. Srednja vrijednost i standardna devijacija rezultata aleksitimije kod ispitanika s genotipovima ll, ls i ss i značajnost razlike (ANOVA)

	Srednja vrijednost±SD			Granice pouzdanosti (CI) 95%						F	p
	ll	Ls	ss	donja			gornja				
				ll	ls	ss	ll	ls	ss		
TAS	70,6 ±9,45	74,8 ±6,65	78,6± 9,7	67,58	72,77	72,43	73,54	76,86	84,74	5,31	0,01

3.5. Statistička značajnost povezanosti 5-HTTLPR polimorfizma i dimenzija temperamenta i karaktera mjerenih Inventarom temperamenta i karaktera (TCI)

Jednako tako, bilo je potrebno utvrditi postoji li statistički značajna razika u rezultatima dobivenim na dimenzijama traženje novog (NS), izbjegavanje štete (HA), ovisnost o nagradi (RD), upornost(P), samousmjerenost (SD), kooperativnost (C), samo-transcedencija (ST) i promatranih genotipova. Testom jednosmjerne ANOVA-e nađeno je da postoji statistički značajna razlika u dimenzijama HA ($F= 5,90$, $p= 0,00$) i ST ($F= 4,55$, $p= 0,01$). Navedeno je prikazano u tablici 3.7.

Tablica 3.7. Srednja vrijednost i standardna devijacija rezultata na Inventaru temperamenta i karaktera (TCI) kod ispitanika s genotipovima l/l, l/s i s/s i značajnost razlike (ANOVA)

	Srednja vrijednost±SD			95% Interval pouzdanosti						F	p
	ll	ls	ss	donja			gornja				
				ll	ls	ss	ll	ls	ss		
NS	18 ±4,9	20 ±5,7	17,9 ±4,8	16,46	18,24	14,85	19,54	21,81	20,99	1,76	0,178
HA	11,8± 5,2	12,8± 6,2	18,3± 6,5	10,18	10,87	14,23	13,48	14,70	22,44	5,90	0,004
RD	17,7± 3,5	18,9± 5,1	18,1± 3,4	16,58	17,32	15,89	18,85	20,49	20,28	0,79	0,46
P	4,4± 1,8	4,5± 2,2	4,5± 2,0	3,81	3,79	3,77	4,97	5,16	6,40	0,55	0,57
C	30,7 ±5,5	30,1 ±5,9	31,7 ±5,2	29,01	28,35	28,45	32,46	32,03	35,05	0,37	0,69
SD	34,5± 7,6	31,6± 7,6	30,4± 6,0	32,10	29,19	26,44	36,95	33,95	34,47	2,18	0,12
ST	10,3± 5,9	14,0± 5,7	14,7± 7,5	8,51	12,23	9,90	12,27	15,77	19,43	4,55	0,01

3.6. Statistička značajnost povezanosti 5-HTTLPR polimorfizma i afektivnih temperamenata mjerenih Upitnikom evaluacije temperamenta (TEMPS-A, SV)

Na kraju, utvrđivana je značajnost razlike u rezultatima na testu TEMPS-A, SV za ciklotimni, depresivni, anksiozni, iritabilni, hipertimni temperament i promatranih genotipova. Testom jednosmjerne ANOVA-e nađeno je da postoji statistički značajna razlika u ciklotimnog temperamenta ($F= 5,65$, $p= 0,01$). Navedeno je prikazano u tablici 3.8.

Tablica 3.8. Srednja vrijednost i standardna devijacija rezultata na Upitniku evaluacije temperamenta (TEMPS-A, SV) kod ispitanika s genotipovima ll, ls i ss i značajnost razlike (ANOVA)

	Srednja vrijednost±SD			95% Interval pouzdanosti						F	p
	ll	ls	ss	donja			gornja				
				ll	ls	ss	ll	ls	ss		
Ciklotimni	1,6± 1,9	3,5± 2,9	2,8± 3,0	1,03	2,59	0,94	2,24	4,37	4,73	5,65	0,01
Depresivni	0,7± 1,4	1,4± 1,9	1,3± 2,0	0,24	0,80	0,05	1,13	1,96	2,61	1,91	0,15
Anksiozni	0,8± 1,1	1,1± 1,3	1,3± 1,3	0,45	0,71	0,51	1,12	1,53	2,16	1,34	0,27
Iritabilni	1,8± 1,8	1,9± 1,5	1,6± 1,2	1,29	1,50	0,80	2,41	2,41	2,37	0,26	0,77
Hipertimni	4,4± 2,6	5,4± 2,0	4,1± 2,5	3,62	4,76	2,49	5,26	6,00	5,67	2,34	0,10

3.7. Statistička značajnost razlike između ispitivanih genotipova i dimenzija temperamenta i karaktera mjerenih Inventarom temperamenta i karaktera (TCI) i Upitnikom evaluacije temperamenta (TEMPS-A, SV)

Nadalje, bila je ispitivana razlika rezultata na primijenjenim upitnicima i njihovim dimenzijama u ovisnosti o pojedinom genotipu. Post hock Bonferronijevim testom nađena je statistički značajna razlika između genotipa l/l i l/s u dimenziji samo-transcedencije (ST) ($p= 0,02$) te između genotipa l/l i l/s i ciklotimnog karaktera ($p= 0,00$). Također je post hock Bonferronijevim testom nađena statistički značajna razlika između genotipa ll i ss u dimenziji izbjegavanja štete HA ($p= 0,003$) te između genotipa ll i ss u ukupnom rezultatu na upitniku TAS-26 ($p= 0,01$). U svim ostalim dimenzijama TCI upitnika, kao i svim ostalim vrstama temperamenta na upitniku TEMPS-A, SV nije nađena statistički značajna razlika ni između genotipova l/l i l/s niti između genotipova l/l i s/s, kao niti između genotipova l/s i s/s.

3.8. Korelacije rezultata na Toronto skali aleksitimije (TAS-26) i Inventaru temperamenta i karaktera (TCI)

Da bi se utvrdila povezanost aleksitimije i određenih osobina temperamenta i karaktera ispitivanih navedenim upitnicima, kao i povezanost osobina temperamenta i karaktera mjerenih upitnikom TCI i vrsta temperamenata mjerenih upitnikom TEMPS-A, SV, napravljen je test korelacija. Nađena je statistički značajna razlika u povezanosti rezultata na TAS-26 i osobine karaktera samousmjerenosti (SD) (Pearson correlation -0,32, $p= 0,002$), što znači da što je samousmjerenost veća, to je rezultat na TAS-26 manji , u dimenziji izbjegavanja štete (HA) (Pearson correlation 0,42, $p= 0,00$), što znači da što je rezultat na dimenziji HA veći, to je i rezultat na TAS-26 veći, te na dimenziji ST (Pearson correlation 0,39, $p= 0,00$). Navedeno je prikazano na tablici 3.9.

Tablica 3.9. Korelacije rezultata na Toronto skali aleksitimije (TAS-26) i Inventaru temperamenta i karaktera (TCI)

TAS	Pearson Correlation	p
TRAŽENJE NOVOG (NS)	-0,03	0,76
IZBJEGAVANJE ŠTETE (HA)	0,42	0,00
OVISNOST O NAGRADI (RD)	0,17	0,10
UPORNOST (P)	0,04	0,68
KOOPERATIVNOST (C)	-0,81	0,43
SAMOUSMJERENOST (SD)	-0,32	0,002
SAMOTRANSCEDENCIJA (ST)	0,39	0,00

3.9. Korelacije rezultata na Inventaru temperamenta i karaktera (TCI) i Upitniku evaluacije temperamenta (TEMPS-A, SV)

Nađena je pozitivna korelacija ciklotimnog temperamenta i upornosti (Pearson correlation 0,22, $p=0,03$) i samotranscedencije (Pearson correlation 0,31, $p=0,00$); depresivnog temperamenta i izbjegavanja štete (Pearson correlation 0,40, $p=0,00$); anksioznog temperamenta i izbjegavanja štete (Pearson correlation 0,32, $p=0,00$), ovisnosti o nagradi (Pearson correlation 0,23, $p=0,03$), upornosti (Pearson correlation 0,22, $p=0,03$) i samotranscedencije (Pearson correlation 0,23, $p=0,24$). Pozitivna korelacija je nađena i u povezanosti hipertimnog temperamenta i ovisnosti o nagradi (Pearson correlation 0,32, $p=0,002$), traženja novog (Pearson correlation 0,25, $p=0,01$), upornosti (Pearson correlation 0,23, $p=0,03$) i samotranscedencije (Pearson correlation 0,28, $p=0,00$). Negativna korelacija se nalazi u dimenzijama ciklotimnog temperamenta i kooperativnosti (Pearson correlation -0,26, $p=0,01$) i samousmjerenosti (Pearson correlation -0,49, $p=0,00$); depresivnog temperamenta i kooperativnosti (Pearson correlation -0,32, $p=0,00$), traženja novog (Pearson correlation -0,22, $p=0,03$) i samousmjerenosti (Pearson correlation -0,53, $p=0,00$); anksioznog temperamenta i samousmjerenosti (Pearson correlation -0,40, $p=0,00$); iritabilnog temperamenta i ovisnosti o nagradi (Pearson correlation -0,21, $p=0,04$) kao i samousmjerenosti (Pearson correlation -0,34, $p=0,00$) i hipertimnog temperamenta i izbjegavanja štete (Pearson correlation -0,41, $p=0,00$). Navedeno je prikazano u tablici 3.10.

Tablica 3.10. Korelacije rezultata na Inventaru temperamenta i karaktera (TCI) i Upitniku evaluacije temperamenta (TEMPS-A, SV)

TCI	CIKLOTIMNI		DEPRESIVNI		ANKSIOZNI		IRITABILNI		HIPERTIMNI	
	Pears.C orrel.	p	Pears. Correl	p	Pears. Correl	p	Pears. Correl	p	Pears. Correl	p
NS	0,11	0,91	-0,22	0,03	-0,07	0,53	0,19	0,06	0,25	0,01
HA	0,20	0,06	0,40	0,00	0,32	0,00	0,13	0,20	-0,41	0,00
RD	0,18	0,08	-0,01	0,89	0,23	0,03	-0,21	0,04	0,32	0,00
P	0,22	0,03	0,12	0,23	0,22	0,03	-0,55	0,60	0,23	0,03
C	-0,26	0,01	-0,32	0,00	-0,09	0,37	-0,56	0,00	0,17	0,09
SD	-0,49	0,00	-0,53	0,00	-0,40	0,00	-0,34	0,00	0,19	0,07
ST	0,31	0,00	0,13	0,22	0,23	0,02	-0,12	0,27	0,27	0,00

3.9. Korelacije rezultata na Upitniku evaluacije temperamenta (TEMPS-A, SV) i Toronto skali aleksitimije (TAS-26)

Nađene su pozitivne korelacije rezultata na TAS-26 i ciklotimnog, depresivnog i anksioznog temperamenta kao što prikazuje tablica 3.11.

Tablica 3.11. Korelacije rezultata na Upitniku evaluacije temperamenta (TEMPS-A, SV) i Toronto skali aleksitimije (TAS-26)

TAS	Pearson Correlation	p
CIKLOTIMNI	0,40	0,00
DEPRESIVNI	0,40	0,00
ANKSIOZNI	0,40	0,00
IRITABILNI	0,07	0,50
HIPERTIMNI	-0,22	0,83

3.10. Utjecaj rezultata na Toronto skali aleksitimije (TAS-26) na pojedine dimenzije na Inventaru temperamenta i karaktera (TCI)

Da bi utvrdili utjecaj rezultata na upitniku TAS-26 na pojedine dimenzije na upitniku TCI učinjena je multipla linearna regresija u kojoj je rezultat na upitniku TAS-26 bila ovisna varijabla, a dimenzije na upitniku TCI prediktorske varijable. Multiplom linearnom regresijskom analizom u ispitivanoj populaciji, utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s 33,8 % ($r^2 = 0,338$), drugim riječima rezultat na upitniku TAS-26 se može objasniti s 33,8% dimenzija mjerenih upitnikom TCI. U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojemu je rezultat na upitniku TAS-26 ovisna varijabla, a dimenzije na upitniku TCI prediktorske varijable je statistički značajan [$F(7,89) = 6,044$; $p < 0,01$]. Koeficijenti multiple linearne regresijske analize prikazani su u tablici 3.12. Iz tablice je vidljivo da je rezultat na upitniku TAS-26 pozitivno povezan s dimenzijama izbjegavanja štete i samo-transcedencije.

Tablica 3.12. Koeficijenti multiple linearne regresijske analize, prediktorske varijable su dimenzije na upitniku TCI, a ovisna varijabla rezultat na upitniku TAS-26

	Nestandardizirani koeficijenti		Standardizir. koeficijent	t	p
	B	SD	β		
NS	0,02	0,16	0,01	0,13	0,89
HA	0,52	0,15	0,36	3,58	0,001
RD	0,04	0,29	0,02	0,14	0,89
P	-0,13	0,54	-0,03	-0,25	0,80
C	-0,07	0,19	-0,04	-0,36	0,72
SD	-0,06	0,14	-0,05	-0,45	0,65
ST	0,55	0,15	0,39	3,70	0,00

3.11. Utjecaj rezultata na Toronto skali aleksitimije (TAS-26) na vrste temperamenta mjerene Upitnikom evaluacije temperamenta (TEMPS-A, SV)

Nadalje, bismo utvrdili utjecaj rezultata na upitniku TAS-26 na vrste temperamenta mjerene upitnikom TEMPS-A,SV, učinjena je multipla linearna regresija u kojoj je rezultat na upitniku TAS-26 bila ovisna varijabla, a vrste temperamenta mjerene upitnikom TEMPS-A,SV prediktorske varijable. Multiplom linearnom regresijskom analizom u ispitivanoj populaciji, utvrđeno je da je varijanca zavisne promjenjive varijable objašnjena s 23 % ($r^2 = 0,230$), drugim riječima rezultat na upitniku TAS-26 se može objasniti s 23% vrsta temperamenta mjenjenih upitnikom TEMPS-A,SV.

U sljedećem koraku multiple linearne regresije učinjena je analiza varijance koja je pokazala da model u kojemu je rezultat na upitniku TAS-26 ovisna varijabla, a vrste temperamenta mjerene upitnikom TEMPS-A,SV prediktorske varijable je statistički značajan [$F(5,91) = 5,25$; $p < 0,01$]. Koeficijenti multiple linearne regresijske analize prikazani su u tablici 3.13. Iz tablice je vidljivo da je rezultat na upitniku TAS-26 pozitivno povezan s anksioznim temperamentom.

Tablica 3.13. Koeficijenti multiple linearne regresijske analize, prediktorske varijable su vrste temperamenta mjerene Upitnikom evaluacije temperamenta (TEMPS-A,SV), a ovisna varijabla rezultat na Toronto skali aleksitimije (TAS-26)

	Nestandardizirani koeficijenti		Standardizir. koeficijent	t	p
	B	SD	β		
CIKLOTIMNI	0,62	0,45	0,19	1,38	0,17
DEPRESIVNI	0,93	0,45	0,18	1,44	0,15
ANKSIOZNI	1,67	0,78	0,23	2,13	0,04
IRITABILNI	-0,26	0,55	-0,05	-0,47	0,64
HIPERTIMNI	0,03	0,36	0,01	0,08	0,94

3.12. Povezanost alela 5-HTTLPR polimorfizma s razinom aleksitimije

Na kraju, bilo je potrebno utvrditi povezanost alela 5-HTTLPR polimorfizma s razinom aleksitimije mjerene upitnikom TAS-26 i osobinama temperamenta i karaktera mjerenih upitnicima TCI i TEMPS-A, SV. Da bi se to utvrdilo, učinjena je logistička regresija u kojoj su prediktorske varijable bile prisutnost, odnosno odsutnost s alela. Drugim riječima, cjelokupna populacija je podijeljena na one koji imaju barem 1 s alel ili oba (l/s,s/s) i uspoređivana s onima koji imaju l/l genotip. To je učinjeno jer prema dosadašnjim istraživanjima u populaciji kokeza, s alel je mutiran i čini serotoninski transporter slabije funkcionalnim.

U promatranj populaciji model u kojemu je prisutnost s alela bila zavisna varijabla, a prediktorska varijabla rezultat na upitniku TAS-26 je pokazao statističku značajnost ($X^2=8,561$; $df=1$; $p=0,003$) što pokazuje da model razlikuje ispitanike s obzirom na prisutnost s alela. Model u cjelini objašnjava 8,5-11,5 % varijance (Cox i Snell $r^2=0,085$; Nagelkerke $r^2=0,115$) i ispravno kvalificira 64,6 % slučajeva.

U nastavku je prikazana tablica koeficijenata logističke regresije (Tablica 3.14) u kojoj je prediktorska varijabla prisutnost s alela, a ovisna varijabla rezultat na upitniku TAS-26. Iz koeficijenata logističke regresije je vidljiva pozitivna povezanost s alela i ukupnog rezultata na upitniku TAS-26. Prisutnost s alela nam sugerira da će osoba imati veći rezultat na upitniku TAS-26, odnosno biti više aleksitimična.

Tablica 3.14. Koeficijent logističke regresije, prediktorska varijabla prisutnost s alela, a ovisna varijabla rezultat na Toronto skali aleksitimije (TAS-26)

	B	SD	Wald	df	p	Exp (B)
TAS ukupni	0,08	0,03	7,25	1	0,007	1,08

3.13. Povezanost alela 5-HTTLPR polimorfizma i osobina temperamenta i karaktera mjenjenih Inventarom temperamenta i karaktera (TCI)

Model u kojemu je prisutnost s alela bila zavisna varijabla, a prediktorske varijable osobine temperamenta i karaktera mjerene upitnikom TCI, također je pokazao statističku značajnost ($X^2= 16,195$; $df=7$; $p=0,023$) što pokazuje da model razlikuje ispitanike s obzirom na prisutnost s alela. Model u cjelini objašnjava 16,3-21,9 % varijance (Cox i Snell $r^2= 0,163$; Nagelkerke $r^2= 0,219$) i ispravno kvalificira 69,2 % slučajeva.

U nastavku je prikazana tablica koeficijenata logističke regresije (Tablica 3.15) u kojoj je prediktorska varijabla prisutnost s alela, a ovisne varijable osobine temperamenta i karaktera mjerene upitnikom TCI. Iz koeficijenata logističke regresije vidljiva je pozitivna povezanost s alela i dimenzije samotranscedencije. Prisutnost s alela nam sugerira da će osoba imati veći rezultat na dimenziji samotranscedencije, odnosno takve osobe će imati jače izražene obrasce ponašanja koji uključuju meditacijska ponašanja, duhovnost i osjećaj povezanosti sa svim živim bićima.

Tablica 3.15. Koeficijent logističke regresije, prediktorska varijabla prisutnost s alela, a ovisne varijable osobine temperamenta i karaktera mjerene Inventarom temperamenta i karaktera (TCI)

	B	SD	Wald	df	p	Exp (B)
NS	0,08	0,05	2,90	1	0,09	1,09
HA	0,06	0,05	1,62	1	0,20	1,06
RD	-0,009	0,08	0,01	1	0,92	0,99
P	0,08	0,16	0,27	1	0,60	1,08
C	-0,005	0,06	0,008	1	0,93	0,99
SD	-0,02	0,42	0,18	1	0,67	0,98
ST	0,12	0,05	6,08	1	0,01	1,12

3.14. Povezanost alela 5-HTTLPR polimorfizma i afektivnih temperamenata mjenjenih Upitnikom evaluacije temperamenta (TEMPS-A, SV)

I na samom kraju, model u kojemu je prisutnost s alela bila zavisna varijabla, a prediktorske varijable vrste temperamenta mjerene upitnikom TEMPS-A, SV, također je pokazao statističku značajnost ($X^2= 13,707$; $df=5$; $p=0,018$) što pokazuje da model razlikuje ispitanike s obzirom na prisutnost s alela. Model u cjelini objašnjava 13,6-18,2 % varijance (Cox i Snell $r^2= 0,136$; Nagelkerke $r^2= 0,182$) i ispravno kvalificira 69,1 % slučajeva.

U nastavku je prikazana tablica koeficijenata logističke regresije (Tablica 3.16) u kojoj je prediktorska varijabla prisutnost s alela, a ovisne varijable vrste temperamenta mjerene upitnikom TEMPS-A,SV. Iz koeficijenata logističke regresije je vidljiva pozitivna povezanost s alela i ciklotimnog temperamenta. Prisutnost s alela nam sugerira da će osoba imati više izražen ciklotimni karakter.

Tablica 3.16. Koeficijent logističke regresije, prediktorska varijabla prisutnost s alela, a ovisne varijable vrste temperamenta mjerene Upitnikom evaluacije temperamenta (TEMPS-A, SV)

	B	SD	Wald	df	p	Exp (B)
CIKLOTIM NI	0,31	0,14	4,90	1	0,03	1,37
DEPRESIV NI	0,10	0,20	0,28	1	0,60	1,11
ANKSIOZ NI	0,02	0,22	0,006	1	0,94	1,02
IRITABIL NI	-0,21	0,17	1,64	1	0,20	0,81
HIPERTIM NI	0,14	0,10	1,76	1	0,18	1,14

4. RASPRAVA

4.0. RASPRAVA

Sukladno postavljenim ciljevima ovog istraživanja, u nastavku ću pokušati obrazložiti rezultate dosadašnjim spoznajama, kao i vlastitim zapažanjima.

U ispitivanoj populaciji utvrđene su sljedeće frekvencije alela: 65,1 % l alela i 34,9 % s alela, odnosno 42,7 % l/l genotipa, 44,8 % l/s genotipa i 12,5 % s/s genotipa što je sukladno ranijim istraživanjima na europskoj populaciji.^{133,147,149} U radu Gonde i suradnika na 169 zdravih ispitanika pronađene su vrlo slične frekvencije, 61,3 % l alela i 38,7 % s alela.¹⁸⁴ U radu autora Culej, Štefanovića i Karlovića na hrvatskoj populaciji koju je sačinjavalo 307 zdravih pojedinaca, oba spola, nađene su sljedeće frekvencije genotipa: l/l 37%, l/s 44 %, s/s 19%, odnosno 59 % l alela i 41 % s alela.²¹² Slijedom navedenog, s obzirom da raspodjela 5-HTTLPR polimorfizma u ispitivanom uzorku ne odstupa od Hardy –Weinbergove ravnoteže, zaključuje se da je uzorak reprezentativan.

S obzirom da je aleksitimija multidimenzionalni konstrukt za čiju etiologiju postoje mnogobrojne teorije, a povezana je s nizom psihičkih i tjelesnih poremećaja, jedna od teorija nastaka bila je i genetska. Rezultati iz nekoliko studija na blizancima ukazuju na genetičke faktore u nastanku aleksitimije^{213, 214,215}, ali točni geni još nisu identificirani. Poznate su brojne studije koje proučavaju povezanost polimorfizma serotoninskog transportera i osobina ličnosti koje su opet povezane s aleksitimijom radi čega su autori u dvije studije pokušali ispitati postoji li povezanost polimorfizma serotoninskog transportera i aleksitimije.^{204,205} Također, s obzirom da je aleksitimija danas smatrana u širem smislu osobinom ličnosti koja je normalno distribuirana u općoj populaciji, očekivano je da bi mogla biti povezana i s različitim genotipovima serotoninskog transportera.^{216,217}

U istraživanju Hama i suradnika na zdravoj korejskoj populaciji nije nađena statistički značajna povezanost niti jednog 5-HTTLPR genotipa (s/s, s/l, l/l) i aleksitimije, ali je nađeno da su rezultati na upitniku TAS-20 za osobe s l/l genotipom veći nego u osoba s genotipovima l/s i s/s.²⁰⁴ Sami autori navode određena ograničenja u svom istraživanju, a to su relativno mali, homogeni uzorak (107 ispitanika) koji su sačinjavali studenti medicine, čime se uzorak razlikuje od opće populacije i nekorištenje Post hock Bonferronijeva testa za utvrđivanje statističke značajnosti razlike. Autori su u svom istraživanju primjenjivali upitnik TAS-20 koji, iako je pokazao zadovoljavajuću pouzdanost i valjanost, izbacivanjem

facete koja se odnosi na manjak fantazija, u potpunost ne mjeri aleksitimiju u smislu na koji je prvobitno definirana (Sifneos).^{213,1}

U istraživanju Kanoa i suradnika u populaciji zdravih Japanaca nađena je povezanost povišenih ukupnih rezultata na skali aleksitimije, kao i pojedinačno na faceti F1 s l/l genotipom, osobito u ženskog spola. U istraživanju je također korišten upitnik TAS-20.²⁰⁵

U ovom istraživanju je nađena statistički značajna razlika između ispitivanih genotipova l/l i l/s s obzirom na ukupni rezultat na upitniku TAS-26 i pozitivna povezanost s alela i jače izraženog stupnja aleksitimije u slučaju kada se analiziraju oba genotipa s prisutnim s alelom (ss i ls) čime je potvrđena jedna od hipoteza. S obzirom da je postupkom logističke regresije izračunata pozitivna povezanost s alela i aleksitimije, jasno je da tu govorimo o jasnoj uzročno-posljedičnoj povezanosti. Dobiveni rezultati su na prvi pogled potpuno suprotni istraživanju Kana i suradnika, iako na neki način očekivani, s obzirom da su njihovi rezultati dobiveni na uzorku Azijata u kojem je poznato da je veća učestalost s alela (od 74-80%) u odnosu na l alel.^{148,151,153} Također, u istraživanjima pojavnosti određenih psihosomatskih bolesti s kojima se povezuje aleksitimija, kao što su poremećaji temporomandibularnog zgloba i sindrom kroničnog umora, ponovo su oni izraženiji kod japanske populacije nositelja l alela.^{218,219} Ostaje otvoreno pitanje zašto je to tako, kao i činjenica da iako se s alel povezuje sa slabijom transkripcijskom efikasnošću 5-HTT promotera zbog čega smanjuje ekspresiju SERT-a i ponovnu staničnu pohranu serotonina^{133,135}, učestalost depresije je u Azijata manja nego u Kokeza.^{220,221} U tom kontekstu je očekivano opažanje da je u istraživanjima na uzorku Azijata (iz Japana i Koreje) ss genotip bio povezan s boljim odgovorom na antidepresive fluvoksamin, fluoksetin i paroksetin.¹⁵⁸

Rezultati mnogobrojnih studija unazad petnaestak godina ukazuju na povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i osobina ličnosti koje su povezane s neuroticizmom koji definiraju česti osjećaji anksioznosti, depresije, bespomoćnosti, krivnje i hostilnosti te somatizacije.^{184,222,223} Neuroticizam, koji je inače dimenzija nekih drugih modela ličnosti koji nisu predmet istraživanja u ovoj studiji, smatra se, konsenzusom više istraživača, sličnim dimenziji izbjegavanja štete (HA), odnosno dimenzija HA mjeri sklonost anksioznosti.²²⁴ Smatra se da je neuroticizam 40-50 % nasljedan, često izražen u anksioznih i depresivnih poremećaja uz često prisutne povećane frekvencije s alela¹⁸⁴, zbog čega su rezultati ove studije, s obzirom da su nađeni na uzorku zdrave populacije, dovoljno diskriminativni u isticanju određenih dimenzija ličnosti koje predstavljaju mogući endofenotip psihijatrijskih poremećaja.

Što se tiče povezanosti 5-HTTLPR polimorfizma i osobina ličnosti, odnosno osobina temperamenta i karaktera, postoji najveći broj istraživanja, ali i velik broj oprečnih rezultata u njima.

Prvo ću objasniti rezultate povezanosti 5-HTTLPR polimorfizma i osobina temperamenta i karaktera mjerenih upitnikom TCI.

U ovom istraživanju sukladno većini rezultata ranijih istraživanja, postavljene su hipoteze da je s alel povezan s povišenim rezultatom na dimenziji izbjegavanja štete (HA) i sniženim rezultatima na dimenzijama traženja novog (NS) i samousmjerenosti (SD). Navedene hipoteze samo su dijelom potvrđene, s obzirom da je nađena statistički značajna razlika između genotipa l/l i s/s u dimenziji izbjegavanja štete (HA) i između genotipova l/l i l/s u dimenziji samotranscedencije (ST), a pozitivna povezanost nalazi se kod s alela i dimenzije samotranscedencije (ST) i ukazuje na uzročno-posljedičnu povezanost.

Većina istraživanja nalazi povezanost s alela i većeg rezultata na dimenziji izbjegavanja štete (HA)^{133, 182, 191}, ali ne proučavaju sva istraživanja i pojedinačno tipove genotipa i njihovu povezanost s navedenom dimenzijom. Većina istraživanja provedena na populaciji Kokeza, očekivano, nalazi viši rezultat na dimenziji izbjegavanja štete (HA) kod s/s genotipa^{177,191,193}, kao što je slučaj i u ovom istraživanju, ali u studijama provedenim na populaciji Azijata u dvama istraživanjima nalazimo viši rezultat na dimenziji HA kod s/s genotipa^{174,188}, a u jednoj studiji je viši rezultat na dimenziji HA povezan sa l/l i s/l genotipom. Jednako tako, neočekivani su rezultati na uzorku Kokeza autora Samochowieca i suradnika koji nalaze niže rezultate na dimenziji HA u nositelja s/s i l/s genotipa¹⁷⁸, dok istraživanja Ebsteina, Herbsta, Schmitza, Gonde, Munafa i suradnika također na populaciji Kokeza uopće ne nalaze značajnu povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i dimenzije HA.^{172,176,183,184, 192}

Hipoteza o povezanosti 5-HTTLPR polimorfizma i sniženih rezultata na dimenzijama traženja novog (NS) i samousmjerenosti (SD) nije potvrđena, već je nađena pozitivna povezanost s alela i dimenzije samotranscedencije (ST). Niti jedna studija do sada nije našla spomenutu povezanost, ali su istraživanja Gonde i suradnika, kao i Thierry¹⁷⁹ i suradnika našla povezanost s alela i sniženog rezultata na dimenziji samousmjerenosti (SD)¹⁸⁴ koja se smatra odlikom osoba koje su autonomne i u stanju su kontrolirati svoja ponašanja i

usmjeriti se na ciljeve, imaju dobar interni lokus kontrole, dakle potpuno su suprotne anksioznim, opreznim, strašljivim, inhibiranim, zabrinutim osobama koje imaju visoke rezultate na dimenziji HA, kako ih opisuje Cloninger u svom modelu.¹²³ Na neki način slična dimenziji samoosmjerenosti (SD) je i dimenzija perzistencije (P) za koju ako osobe postižu visoke rezultate na upitniku, Cloninger opisuje kao marljive, odlučne i ambiciozne. Navedeno se može potkrijepiti istraživanjem Musta i suradnika koji nalaze povezanost većeg rezultata na dimenziji P i l/l genotipa.¹⁸⁵ Dimenzija samotranscedencije (ST) se u dosadašnjim istraživanjima povezivala s polimorfizmom serotoninskih receptora 5-HT6, 5-HT2A i 5-HT1A koji su povezani i s dimenzijom izbjegavanja štete (HA)²²⁵ zbog čega možda možemo zaključiti da je i dimenzija ST izraženija u anksioznijih osoba.

Iako se dimenzija HA najviše povezuje s polimorfizmom serotoninskog transportera, neka istraživanja nalaze i povezanost sa serotoninskim 5-HT1A, 5-HT2A i 5-HT3A receptorima te s dopaminskim receptorima D2 i D4.²²⁵ Dimenzija SD povezana je i s polimorfizmom A-1438G gena za 5-HT2A serotoninski receptor.²²⁵ U budućim istraživanjima bilo bi zanimljivo utvrditi postoji li povezanost aleksitimije i navedenih receptora i polimorfizma.

Sljedeća hipoteza koja se odnosila na povezanost 5-HTTLPR polimorfizma i tipova afektivnih temperameta mjenjenih upitikom TEMPS-A, SV pretpostavila je njihovu međusobnu povezanost. U ovom istraživanju potvrđena je samo pozitivna povezanost s alela s ciklotimnim temperamentom što je dijelom sukladno istraživanjima Gonde i suradnika, kao i Borkowske i autora na populaciji pretilih²²⁶ koji nalaze povezanost s alela s depresivnim, anksioznim, iritabilnim i u najvećoj mjeri ciklotimnim temperamentom.^{184,195} Akiskal i suradnici navode da se depresivni i vjerojatno iritabilni temperament udružuju u „super-faktor“ ciklotimije koja je suprotna hipertimnom „super-faktoru“.¹³⁰ U tom smislu je i ovaj rezultat o nepostojanju povezanosti -HTTLPR polimorfizma i hipertimnog karaktera sukladan ranije spomenutom istraživanju Gonde i suradnika. Moguće da je hipertimni temperament na neki način zaštitni faktor od osobina ličnosti koje se povezuju s neuroticizmom. U studiji Maremmani, Akiskala i suradnika utvrđeno je da ciklotimni temperament pozitivno korelira s izbjegavanjem štete (HA) i traženjem novog (NS).¹³² U ovom istraživanju nađena je pozitivna korelacija ciklotimnog temperameta i samotranscedencije (ST) koja je možda posredno povezana s dimenzijom HA.

Što se pak tiče povezanosti dimenzija temperamenta i karaktera ispitivanih upitnikom TCI i afektivnih temperamenata ispitivanih upitnikom TEMPS-A, SV, ona se razlikuje od Maremmanijevog istraživanja u kojem je promatrana povezanost afektivnih temperamenata samo s dimenzijama temperamenta na upitniku TCI.^{132,227} Maremmani i suradnici pozitivnu korelaciju izbjegavanja štete nalaze i kod ciklotimnog i depresivnog temperamenta, dok se ovom istraživanju nalazi u depresivnom i anksioznom temperamentu. Negativna korelacija dimenzije HA i hipertimnog temperamenta prisutna je u oba istraživanja. Također je u oba istraživanja prisutna pozitivna korelacija dimenzije NS i hipertimnog temperamenta, a negativna korelacija NS i depresivnog temperamenta. Ciklotimni temperament u ovom istraživanju ne korelira ni s jednom od dimenzija temperamenta na upitniku TCI osim s dimenzijom P, dok Maremmani i suradnici nalaze potitivnu korelaciju s dimenzijama HA i NS. U ovom istraživanju anksiozni temperament pozitivno korelira s dimenzijama HA , P i ST, a negativno s dimenzijom SD, dok Maremmani i suradnici ne nalaze nikakve korelacije anksioznog temperamenta i dimenzija temperamenta na upitniku TCI.¹³²

Slijedeća je hipoteza bila da je aleksitimija povezana s povišenim rezultatom na dimenziji izbjegavanja štete (HA) i sniženim rezultatima na dimenzijama traženja novog (NS) i samousmjerenosti (SD) što je postavljeno na temelju dosadašnjih istraživanja.^{199,200, 201, 202, 203} Opsežno istraživanje Grabea i suradnika na 254 ispitanika (bolničkih i ambulantnih psihijatrijskih bolesnika) ne nalaze povezanost aleksitimije s dimenzijama NS, P i ST.¹⁹⁹ Navedena hipoteza je većim dijelom potvrđena jer je nađeno da postoji negativna korelacija aleksitimije i dimenzije samousmjerenosti (SD) te logističkom regresijom dokazana pozitivna povezanost aleksitimije i dimenzija izbjegavanja štete (HA) i samotranscedencije (ST).

Kao što sam već navela, osobe koje potiču visoke rezultate na dimenziji HA opisuju se kao zabrinute, pesimistične, plašljive i povučene te se smatraju osobama koje imaju slabo diferencirane emocionalne odgovore na stresove zbog deficita u kognitivnim reprezentacijama i emocionalnim modulacijama, što djelomično definira i pojam aleksitimije.^{10,117,199} Osobe koje postižu niske rezultate na dimenziji SD opisuju se kao neodgovorne, nepouzidane, sklone samooptužujućem ponašanju i osjećaju bespomoćnosti i

vjerojatno s prisutnim manjkom fantazija što im značajno smanjuje mogućnosti uspješnog savladavanja stresa.¹⁹⁹ Iz navedenog opisa, jasna je direktna povezanost s aleksitimijom. Ako objedinimo navedene opise osobina, možemo zaključiti da je aleksitimija povezana s izbjegavajućim i inhibitornim reakcijama što potkrjepljuje teorija Paeza i suradnika koji smatraju da aleksitimične osobe imaju problem komuniciranja o emocijama, komuniciranja s emocijama, disocijaciju između emocionalnih i tjelesnih reakcija i konflikt između želje za vlastitim „otkrivanjem“ i „sakrivanjem“, odnosno potiskivanjem.²²⁸ Aleksitimične osobe Grabe opisuje kao one koje su socijalno povučene, opiru se iznošenju osobnih stavova i emocija, osjećaju da na većinu zbivanja u njihovim životima utječu drugi ili sile koje su izvan njihove kontrole i odgovornosti. Također ih opisuje kao osobe koje nemaju dovoljno snage za rješavanje teških situacija i zadataka te se posljedično osjećaju bespomoćno, baznadno, pesimistično, strašljivo i umorno.¹⁹⁹ Pozitivna povezanost aleksitimije i dimenzije ST navodi se samo u dva istraživanja, oba turskih autora. Kuloglu i suradnici nalaze je u ispitanika oboljelih od multiple skleroze²⁰³, a Evren i suradnici u populaciji od 111 muških ovisnika o alkoholu za vrijeme stacionarnog liječenja.²²⁹ Iako istraživanje Grabea i suradnika¹⁹⁹ ne nalazi povezanost aleksitimije i dimenzije ST, nalazi ipak korelaciju 4. facete aleksitimije na upitniku TAS-20 (eksternalno orijentiran način razmišljanja) i racionalnog materijalizma, a ne spiritualnog prihvaćanja što ispituje subdimenzija samo-transcedencije, ST 3. Jednako tako nalaze korelaciju 1. i 2. Facete (poteškoće u identificiranju i izražavanju emocija) sa samozaboravljivošću, a ne sa samosviješću što ispituje subdimenzija samo-transcedencije, ST 1.¹⁹⁹ Teško je objasniti navedeno opažanje, s obzirom da se osobe koje ostvaruju visok rezultat na dimenziji ST opisuju kao one koje se doživljavaju integralnim dijelom svemira i njihovi obrasci ponašanja uključuju meditacijska ponašanja, duhovnost i osjećaj povezanosti sa svim živim bićima. S druge strane, ako aleksitimiju shvaćamo kao konstrukt kojem doprinosi sprega genetskih faktora ličnosti (temperament) i tzv. okolinskih faktora ličnosti (karakter)^{199,200}, onda je možda upravo dimenzija ST ona iz spektra karaktera koja navedenu spregu potvrđuje. Na ovom se mjestu potrebno još jednom osvrnuti na povezanost i razvoj temperamenta i karaktera. Cloninger smatra da se ličnost razvija na temeljima temperamenta i iskustva, a karakter se oblikuje postepeno, ovisno o trenutnim okolnostima tijekom vremena.¹²³ Upravo ispitivanje dimenzija karaktera na upitniku TCI pomaže u razikovanju poremećaja ličnosti i osoba s optimalnom prilagodbom. Smatra da osobe s ekstremnim varijantama temperamenta mogu biti dobro prilagodljive ovisno o karakteru i okolnostima. Nadalje, navodi da će svatko tko ima niski rezultat na dimezijama

SD i C moguće razviti poremećaj ličnosti, dok je značaj dimenzije ST u ranom životu dvojbena, ali postaje značajan kada se osoba suoči sa nesrećom i smrću. Naglašava da je temperament jasnije povezan s neurobiološkim i genetskim odrednicama, a karakter s epigenetskim razvojem self-koncepta.¹²³ Navodi u jednom svom drugom istraživanju da se poremećaji hranjenja i ovisnost o psihoaktivnim tvarima povezuju s promjenama i u temperamentu i karakteru.²³⁰ U više istraživanja nađena je povezanost aleksitimije i spomenutih poremećaja hranjenja i ovisnosti o psihoaktivnim tvarima.^{98, 99, 100, 101, 102, 103}

Na kraju, zadnja hipoteza je bila da je veći stupanj aleksitimije povezan s prisutnošću anksioznog i iritabilnog temperamenta, što je također djelomično potvrđeno. Nađena je pozitivna korelacija aleksitimije i ciklotimnog, depresivnog i anksioznog temperamenta, ali je logističkom regresijom pozitivna povezanost potvrđena samo za anksiozni temperament.

Pretraživanjem literature nije nađen do sada niti jedan objavljeni rad koji bi u uzorku zdrave populacije promatrao navedenu povezanost. Jedino istraživanje Iasevolie i suradnika na uzorku od 129 bolničkih pacijenata oboljelih od bipolarnog poremećaja, velike depresivne epizode i shizoafektivnog poremećaja nalazi pozitivnu korelaciju aleksitimije i anksioznog, depresivnog, ciklotimnog i iritabilnog temperamenta.²³¹ U navedenom istraživanju, na uzorku oboljelih, jedino hipertimni temperament nije povezan ni s aleksitimijom, niti s depresijom ni anksioznošću mjerenih drugim skalama, što ponovo podcrtava značaj rezultata ovog istraživanja, koje je rađeno na uzorku zdrave populacije, zbog čega je možda povezanost ispitivanih dimenzija nedvojbenija.

Iz ovog istraživanja proizlazi jasna pozitivna povezanost aleksitimije sa s alelom, dimenzijom izbjegavanja štete i anksioznim temperamentom koji zajedno čine mogući endofenotip koji karakteriziraju pretjerana zabrinutost, pesimizam, strašljivost, pasivnost, nesigurnost i zamorljivost koje nalazimo u nizu psihijatrijskih poremećaja iz tzv. anksioznog i somatoformnog spektra i moguće u nekih poremećaja ličnosti. Iz literature je poznata povezanost visokog rezultata na dimenziji HA i poremećaja ličnosti iz C grupe prema DSM-IV klasifikaciji (izbjegavajući poremećaj ličnosti, ovisni poremećaj ličnosti i opsesivno-kompulzivni poremećaj ličnosti).²³²

Jasna povezanost s alela i ciklotimnog temperamenta te dimenzije ST koja je u pozitivnoj korelaciji s ciklotimnim temperamentom možda također ukazuje na genetičku pozadinu

određenih psihijatrijskih poremećaja, s obzirom da se ciklotimni temperament često nalazi u oboljelih od bipolarnog poremećaja, depresije te narcističnog, histrioničnog, antisocijalnog i borderline poremećaja ličnosti.¹³²

U budućim studijama bilo bi zanimljivo istražiti postoji li povezanost dimenzije ST i s alela, kao i dimenzije ST i ciklotimnog temperamenta u nizu spomenutih psihijatrijskih poremećaja. Nadalje, trebalo bi istražiti postoji li povezanost aleksitimije i 5-HTTLPR polimorfima na većem uzorku i u kakvom su odnosu aleksitimija i 5-HTTLPR polimorfizam s afektivnim temperamentima.

5. ZAKLJUČAK

5.0. ZAKLJUČAK

Sukladno postavljenim ciljevima istraživanja, zaključci su sljedeći:

1. U ispitivanoj populaciji utvrđene su sljedeće frekvencije alela: 65,1 % l alela i 34,9 % s alela, odnosno 42,7 % l/l genotipa, 44,8 % l/s genotipa i 12,5 % s/s genotipa.
2. Nađena je pozitivna povezanost s alela i jače izraženog stupnja aleksitimije u slučaju kada se analiziraju oba genotipa s prisutnim s alelom (ss i ls)
3. Utvrđena je statistički značajna razlika između genotipa l/l i s/s u dimenziji izbjegavanja štete (HA) i između genotipova l/l i l/s u dimenziji samo-transcedencije (ST), a pozitivna povezanost nalazi se kod s alela i dimenzije samotranscedencije (ST) i ukazuje na uzročno-posljedičnu povezanost. Također je utvrđena i pozitivna povezanost s alela s ciklotimnim temperamentom.
4. Utvrđena je negativna korelacija aleksitimije i dimenzije samousmjerenosti (SD) i pozitivna povezanost aleksitimije i dimenzija izbjegavanja štete (HA) i samotranscedencije (ST). Nađena je pozitivna korelacija aleksitimije i ciklotimnog, depresivnog i anksioznog temperamenta, ali je pozitivna povezanost potvrđena samo za anksiozni temperament.

U budućim studijama bilo bi zanimljivo istražiti postoji li povezanost dimenzije ST i s alela, kao i dimenzije ST i ciklotimnog temperamenta u nizu spomenutih psihijatrijskih poremećaja. Nadalje, trebalo bi istražiti postoji li povezanost aleksitimije i 5-HTTLPR polimorfima na većem uzorku i u kakvom su odnosu aleksitimija i 5-HTTLPR polimorfizam s afektivnim temperamentima.

6. LITERATURA

6.0. LITERATURA

1. Sifneos PE. Alexithymia: Past and present. *Am J Psychiatry*. 1996; 153 (7) : 137-42.
2. Marty P, M' Uzan M. La pensée opératoire. *Rev Fr Psychoanal*. 1963; 27. 1345-56.
3. Nemiah JC, Freyberger H, Sifneos PE. Alexithymia: a view of the psychosomatic process. London: Butterworths; c1976. 635 p. (Hill OW, urednik. Modern trends in psychosomatic medicine; vol 3).
4. Taylor GJ, Bagby RM, Parker JDA. Disorders of affect regulation: alexithymia in medical and psychiatric illness. Cambridge: Cambridge University Press; 1997.
5. Levitan H. Failure of the defensive functions of the ego in psychosomatic patients. Madison (CT): International Universities Press; 1989.
6. Krystal H. Alexithymia and psychotherapy. *Am J Psychother*. 1979; 33 (1): 17-31.
7. Parker JDA, Bauremann TM, Smith CT. Alexithymia and impoverished dream content: Evidence from rapid eye movement sleep awakenings. *Psychosom Med*. 2000; 62: 486-91.
8. Ogden TH. On not being able to dream. *Int J Psychoanal*. 2003; 84: 17-30.
9. Taylor GJ, Graeme J. Recent developments in alexithymia theory and research. *Can J Psychiatry*. 2000; 45 (2): 134-55.
10. Krystal H. Integration and self-healing: affect, trauma, and alexithymia. Hillsdale (NJ): Analytic Press; 1988.
11. Bucci W. Symptoms and symbols: a multiple code theory of somatization. *Psychoanal Inq*. 1997; 17: 151-72.
12. Vanheule S, Desmet M, Meganck R, Bogaerts S. Alexithymia and interpersonal problems. *J Clin Psychol*. 2007; 63 (1): 109-17.
13. Fukunishi I, Berger D, Wogan J, Kuboki T. Alexithymic traits as predictors of difficulties with adjustment in an outpatient cohort of expatriates in Tokyo. *Psychol Rep*. 1999; 85 (1): 67-77.
14. Salminen JK, Saarijärvi S, Ääelä E, Toikka T, Kauhanen J. Prevalence of alexithymia and its association with sociodemographic variables in the general population of Finland. *J Psychosom Res*. 1999; 46(1): 75-82.
15. Kokkonen P, Karvonen JT, Veijola J, Läsky K, Jokelainen J, Järvelin MR, Joukamaa M. Prevalence and sociodemographic correlates of alexithymia in a population sample of young adults. *Compr Psychiatry*. 2001; 42(6): 471-6.

16. Tselebis A, Kosmas E, Bratis D, Moussas G, Karkanias A, Ilias I, Siafakas N, Vgontzas A, Tzanakis N. Prevalence of alexithymia and its association with anxiety and depression in a sample of Greek chronic obstructive pulmonary disease (COPD) outpatients. *Ann Gen Psychiatry*. 2010;9: 16.
17. Moriguchi Y, Maeda M, Igarashi T, Ishikawa T, Shoji M, Kubo C, Komaki G. Age and gender effect on alexithymia in large, Japanese community and clinical samples: a cross-validation study of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20). *Biopsychosoc Med*. 2007; 1: 7.
18. Bressi C, Taylor G, Parker J, Bressi S, Brambilla V, Aguglia E, Allegranti I, Bongiorno A, Giberti F, Bucca M, Todarello O, Callegari C, Vender S, Gala C, Invernizzi G. Cross validation of the factor structure of the 20-item Toronto Alexithymia Scale: an Italian multicenter study. *J Psychosom Res*. 1996; 41: 551-9.
19. Pandey R, Mandal MK, Taylor GJ, Parker JD. Cross-cultural alexithymia: development and validation of a Hindi translation of the 20-item Toronto alexithymia Scale. *J Clin Psychol*. 1996; 52: 173-6.
20. Parker JD, Taylor GJ, Bagby RM. The alexithymia construct: relationship with sociodemographic variables and intelligence. *Compr Psychiatry*. 1989; 30: 434-41.
21. Bagby RM, Parker JD, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale –I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res*. 1994; 38: 23-32.
22. Martini M, Jorgensena R, Zachariaea R, Skytheb A, Kyvikb K. Genetic and environmental factors in alexithymia: A population-based study of 8,785 Danish twin pairs. *Psychother Psychosom*. 2007; 76: 369-75.
23. De Bellis MD, Keshavan MS, Schifflett H, Iyengar S, Beers SR, Hall J, Moritz G. Brain structures in pediatric maltreatment-related post-traumatic stress disorder: A sociodemographically matched study. *Biol Psychiatry*. 2002; 52: 1066-78.
24. Teicher MH. Wounds that time won't heal: The neurobiology of child abuse. *Cerebrum*. 2000; 2: 50-67.
25. De Bellis MD, Baum AS, Birmaher B, Keshavan MS, Eccard CH, Boring AM, Jenkins FJ, Ryan ND. Developmental traumatology part I: Biological stress systems. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 1259-70.
26. Berenbaum H. Childhood abuse, alexithymia and personality disorder. *J Psychosom Res*. 1996; 41: 585-95.

27. Moormann PP, Bermond B, Albach F, van Drop I. The etiology of alexithymia from the perspective of childhood sexual abuse. Tilburg: Tilburg University Press; 1997.
28. Kooiman CG, van Rees Vellinga S, Spinhoven P, Draijer N, Trijsburg RW, Rooijmans HGM. Childhood adversities as risk factors for alexithymia and other aspects of affect dysregulation in adulthood. *Psychoter Psychosom.* 2004; 73: 107-16.
29. Schore AN. The experience-dependent maturation of a regulatory system in the orbital prefrontal cortex and the origin of developmental psychopathology. *Devel Psychopath.* 1996; 8: 59-87.
30. Cassidy J. Emotion regulation: Influences of attachment relationships. *Monogr Soc Res Child Dev.* 1994; 59: 228-49.
31. Fonagy P, Target M. Attachment and reflective function: Their role in self-organization. *Devel Psychopath.* 1997; 9: 679-700.
32. Beckendam CC. Dimensions of emotional intelligence: Attachment, affect regulation, alexithymia and empathy. [Disertation]. The Fielding Institute: [Santa Barbara, CA]; 1997.
33. Troisis A, D'Argenio A, Peracchio F, Petti P. Insecure attachment and alexithymia in young men with mood symptoms. *J Nerv Ment Dis.* 2001; 189: 311-6.
34. Lane RD, Schwartz GE. Levels of emotional awareness: a cognitive developmental theory and its application to psychopathology. *Am J Psychiatry.* 1987; 144: 133-43.
35. Mc Dougall J. Alexithymia: A psychoanalytic Viewpoint. *Psychoter Psychosom.* 1982; 38: 81-90.
36. Kokkonen P, Veijola J, Karvonen JT, Läsky K, Jokelainen J, Järvelin MR, Joukamaa M. Ability to speak at the age of 1 year and alexithymia 30 years later. *J Psychosom Res.* 2003; 54 (5): 491-5.
37. Joukamaa M, Kokkonen P, Veijola J, Karvonen JT, Läsky K, Jokelainen J, Järvelin MR. Social situation of expectant mothers and alexithymia 31 years later in their offspring: A prospective study. *Psychosom Med.* 2003; 65: 307-12.
38. Williams C, Wood RL. Alexithymia and emotional empathy following traumatic brain injury. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2009; 32 (3): 1-11.
39. Parker JDA, Taylor GJ, Bagby RM. Alexithymia and the recognition of facial expressions of emotion. *Psychoter Psychosom.* 1993; 59: 197-202.
40. Mann LS, Wise TN, Trinidad A, Kohanski R. Alexithymia, affect recognition, and the five-factor model of personality. *Psychol Rep.* 1994; 74:563-7.

41. Lane R, Sechrest L, Reidel R, Weldon V, Kaszniak A, Schwartz G. Impaired verbal and nonverbal emotion recognition in alexithymia. *Psychosom Med.* 1996; 58: 203-10.
42. Taylor GJ, Parker JDA, Bagby RM. Emotional intelligence and the emotional brain: points of convergence and implications for psychoanalysis. *J Am Acad Psychoanal.* 1999; 27: 339-54.
43. Parker JDA, Taylor GJ, Bagby RM. Relationship between alexithymia and emotional intelligence. *Pers Individ Diff.* 2001; 30 (1): 107-15.
44. Bar-On R. The Bar-On Emotional Quotient Inventory(EQ-i): Technical manual. Toronto, Canada: Multi-Health systems; 1997.
45. Gardner H. *Frames of mind: the theory of multiple intelligences.* New York: Basic Books; 1983.
46. Salovey P, Hsee CK, Mayer JD. Emotional intelligence and the self-regulation of affect. U: Wegner DM, Pennebaker JW, urednici. *Handbook of mental control.* Englewood Cliffs (NJ): Prentice Hall; 1993.
47. Gotlib IH, McCann, Douglas C. Construct accessibility and depression: An examination of cognitive and affective factors. *J Pers Soc Psychol.* 1984; 47 (2): 427-39.
48. Lundh LG, Simonsson-Sarnecki M. Alexithymia and cognitive bias for emotional information. *Pers Individ Diff.* 2002; 32: 541-50.
49. Taylor GJ. Somatization and conversion: Distinct or overlapping constructs. *J Amer Acad Psychoanal Dyn Psychiat.* 2003; 31: 485-506.
50. Taylor GJ, Bagby RM. New trends in alexithymia research. *Psychoter Psychosom.* 2004; 73: 68-77.
51. Infrasca R. Alexithymia, neurovegetative arousal and neuroticism. *Psychoter Psychosom.* 1997; 66: 276-80.
52. Luminet O, Rime B. Assessing the empirical validity of alexithymia: its predictive value for various levels of emotional responding when exposed to an eliciting situation and when re-evoking it verbally. 10th conference of the International Society for Research on emotion; 1998 Aug. ;Wuerzburg, Germany.
53. Luminet O, Rime B, Bagby RM, Taylor GJ. A multimodal investigation of emotional responding in alexithymia. *Cogn Emot.* 2004; 18 (5): 741-66.

54. Stone LA, Nielson KA. Intact physiological response to arousal with impaired emotional recognition in alexithymia. *Psychoter psychosom.* 2001; 70: 92-102.
55. Porges SW. Vagal tone: An autonomic mediator of affect. In: Garber J, Dodge KA, editors. *The development of emotion regulation and dysregulation* Cambridge: Cambridge University Press; 1991. p.111-28.
56. Rossy LA, Thayer JF. Fitness and gender related differences in heart period variability. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 436-47.
57. Ryan SM, Goldberger AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA. Gender and age related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24: 1700-7.
58. Hoppe KD, Bogen JE. Alexithymia in twelve commissurotomized patients. *Psychoter Psychosom.* 1977; 28: 148-55.
59. Hoppe KD. Split brains and Psychoanalysis. *Psychoanal Q.* 1977; 46: 220-44.
60. Zeitlin SB, Lane RD, O'Leary DS, Schrift MJ. Interhemispheric transfer deficit and alexithymia. *Am J Psychiatry.* 1989; 146: 1434-39.
61. Parker JDA, Keightley ML, Smith CT, Taylor GJ. Interhemispheric transfer deficit and alexithymia: an experimental study. *Psychosom Med.* 1999; 61: 464-8.
62. Lane RD, Ahern GI, Schwartz GE, Kaszniak AW. Alexithymia: a new neurological model based on a hypothesized deficit in the conscious experience of emotion. Tilburg: Tilburg University Press; c1997. 435 p. (Vingerhoets A, van Bussel F, Boelhouwer J, editors. *The (non)expression of emotions in health and disease*; vol 2).
63. Huber M, Herholz K, Thiel A, Müller-Küppers M, Ebel H, Subič-Wrana C, Heiss W-D. Different patterns of regional brain activation during emotional stimulation in alexithymics in comparison with normal controls. *Psychoter Psych Med Psychol.* 2002; 52: 469-78.
64. Kano M, Fukudo S, Gyoba J, Kamachi M, Tagawa M, Mochizuki H, Itoh M, Hongo M, Yanai K. Specific brain processing of facial expressions in people with alexithymia: An H2150-PET study. *Brain.* 2003; 126: 1474-84.
65. Bertnoz S, Artiges E, Van de Moortele P-F, Poline J, Consoli SM, Martinot J-L. Effect of impaired recognition and expression of emotions on fronto-cingulate cortices: An fMRI study of men with alexithymia. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 961-7.

66. Gündel H, Lopez-Sala A, Ceballos-Bumann AO, Deus J, Cardoner N, Marten-Mittag B, Soriano-Mas C, Pujol J. Alexithymia correlates with the size of the right anterior cingulate. *Psychosom Med.* 2004; 66: 132-40.
67. Heinzl A, Schäfer R, Müller HW, Schieffer A, Ingenhag A, Eickhoff SB, Northoff G, Franz M., Hautzel H. Increased activation of the supragenual anterior cingulate cortex during visual emotional processing in male subjects with high degrees of alexithymia: an event-related fMRI study. *Psychoter Psychosom.* 2010; 79 (6): 363-70.
68. Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC. Modulating emotional responses: Effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuro Report.* 2000; 11: 43-8.
69. Mantani T, Okamoto Y, Shirao N, Okada G, Yamawaki S. Reduced activation of posterior cingulate cortex during imagery in subjects with high degrees of alexithymia: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol psychiatry.* 2005; 57 (9): 982-90.
70. De Gennaro L, Ferrara M, Cristiani R, Curcio G, Martiradonna V, Bertini M. Alexithymia and dream recall upon spontaneous morning awakening. *Psychosom Med.* 2003; 65: 301-6.
71. Bauermann TM, Parker JDA, Smith C. Alexithymia, sleep and dreams:some preliminary findings. *Sleep.* 1999; 22 (1): 253-4.
72. Levin R. Psychoanalytic theories on the function of dreaming: a review of the empirical dream research. In: Masling J, editor. *Empirical studies of psychoanalytictheories.* Hillsdale (NJ): Analytic Press; 1990. p. 1-53.
73. Macquet P, Peters J-M, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature.* 1996; 383: 163-6.
74. Sifneos PE. Problems of psychotherapy of patients with alexithymic characteristics and physical disease. *Psychoter Psychosom.* 1975; 26: 65-70.
75. Swiller HI. Alexithymia: treatment utilizing combined individual and group psychotherapy. *Int J Group Psychoter.* 1988; 38: 47-61.
76. Apfel-Savitz R, Silverman D, Bennett MI. Group psychotherapy of patients with somatic illnesses and alexithymia. *Psychoter psychosom.* 1977; 28: 323-9.
77. Äärelä E, Saarijävi S, Salminen JK, Toikka T. Alexithymic features do not predict compliance with psychotherapy in consultation-liaison patients. *Gen Hosp Psychiat.* 1997; 19: 229-33.

78. De Groot JM, Rodin G, Olmsted MP. Alexithymia, depression, and treatment outcome in bulimia nervosa. *Comp Psychiatry*.1995; 36: 119-27.
79. Beresnevaite M. Exploring the benefits of group psychotherapy in reducing alexithymia in coronary heart disease patients: A preliminary study. *Psychoter Psychosom*. 2000; 69: 117-22.
80. Jula A, Salminen JK, Saarijävi S. Alexithymia: a facet of essential hypertension. *Hypertension*. 1999; 33 (4): 1057-61.
81. Verissimo R, Mota-Cardoso R, Taylor G. Relationships between alexithymia, emotional control, and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Psychoter Psychosom*. 1998; 67 (2): 75-80.
82. Jones MP, Schettler A, Olden K, Crowell MD. Alexithymia and somatosensory amplification in functional dyspepsia. *Psychosomatics*.2004; 45 (6): 508-16.
83. Freyberger H, Otte H, Künsbeck HW. Psychosomatics in gastroenterology. *Z Gastroenterol*. 1978; 16 (4): 217-28.
84. Fukunishi S, Kikuchi M, Kaji N, Yamasaki K. Can scores on alexithymia distinguish patients with peptic ulcer and erosive gastritis? *Psychol Rep*. 1997; 80 (3): 995-1004.
85. Porcelli P, Taylor GJ, Bagby RM, De Came M. Alexithymia and functional gastrointestinal disorders: a comparison with inflammatory bowel disease. *Psychoter Psychosom*. 1999; 68: 263-9.
86. Muftuoglu MN, Herken H, Demirci H, Virit O, Neya A. Alexithymic features in migraine patients. *Eur Arch Psych Clin Neurosci*. 2004; 254 (3): 182-6.
87. Valencia Grisales A, Gonzalez Menacho J, Olive i Plana JM, Gaviria Gomez AM, Monge Osorio R, Casaus Samatan P, Labad Alqueazar A. Alexithymia, assertivness, and headache impact. *Eur Psychiatry*. 2011; 26 (1): 995.
88. Vazquez I, Sandez E, Gonzalez-Freire B, Romero- Frais E, Blanco-Aparicio M, Vereas-Hernando H. The role of alexithymia in quality of life and health care use in asthma. *J Asthma*. 2010; 47 (7): 797-804.
89. Steinweg DL, Dallas AP, Rea WS. Fibromyalgia: unspeakable suffering, a prevalence study of alexithymia. *Psychosomatics*.2011; 52 (3): 255-62.
90. Fernandez A, Sriram TG, Rajkumar S, Chandrasekar AN. Alexithymic characteristics in rheumatoid arthritis: A controlled study. *Psychoter Psychosom*. 1989; 51 (1): 45-50.

91. Masmoudi J, Maalel I, Masmoudi A, Rached H, Rebai A, Turki H, Jaoua A. Alexithymia and psoriasis: a case-control study of 53 patients. *Encephale*. 2009; 35 (1): 10-17.
92. Baiardini I, Braido F, Ferraioli G, Menoni S, Bruzzone M, Conte ME, Gani F, Ridoldo E, Scordamaglia A, Canonica GW. Pitfalls in respiratory allergy management: alexithymia and its impact on patient-reported outcomes. *J Asthma*. 2011; 48 (1): 25-32.
93. Dunbar HF. *Emotions and bodily changes*. New York: Columbia Press; 1935.
94. Alexander F. Fundamental concepts of psychosomatic research: psychogenesis, conversion, specificity. *Psychosom Med*. 1943; 5: 205-212.
95. Levenson JL, editor. *Essentials of psychosomatic medicine*. American Psychiatric Press Inc; 2006.
96. Hill E, Berthoz S, Firth U. Brief report: cognitive processing of own emotions in individuals with autistic spectrum disorder and in their relatives. *J Autist Dev Dis*. 2004; 34 (2): 229-35.
97. Shipko S, Alvarez WA, Noviello N. Towards a teleological model of alexithymia: Alexithymia and post-traumatic stress disorder. *Psychoter psychosom*. 1983; 39 (2): 122-6.
98. Taylor GJ, Parker JD, Bagby RM. A preliminary investigation of alexithymia in men with psychoactive substance dependence. *Am J Psychiatry*. 1990, 147 (9): 1228-30.
99. Li CS, Sinha R. Alexithymia and stress-induced brain activation in cocaine-dependent men and women. *J Psychiat Neurosci*. 2006; 31 (2): 115-21.
100. Lumey MA, Downey K, Stettner L, Wehmer F, Pomerleau OF. Alexithymia and negative affect: relationship to cigarette smoking, nicotine dependence, and smoking cessation. *Psychoter Psychosom*. 1994; 61 (3-4): 156-62.
101. Bourke MP, Taylor GJ, Parker JDA, Bagby RM. Alexithymia in women with anorexia nervosa: a preliminary investigation. *Br J Psychiatry*. 1992; 161: 240-3.
102. Cochrane CE, Brewerton TD, Wilson DB, Hodges EL. Alexithymia in eating disorders. *Int J Eat Disord*. 1993; 14: 219-22.
103. Jimerson DC, Wolfe BE, Franko DL, Covino NA, Sifneos PE. Alexithymia ratings in bulimia nervosa: clinical correlates. *Psychosom Med*. 1994; 56: 90-3.
104. Parker JDA, Taylor GJ, Bagby RM, Acklin MW. Alexithymia in panic disorder and simple phobia: a comparative study. *Am J Psychiatry*. 1993; 150: 1105-7.

105. Cox BJ, Kuch K, Parker JDA, Shulman ID, Evans RJ. Alexithymia in somatoformn disorder patients with chronic pain. *J Psychosom Res.* 1994; 38:523-7.
106. Honkalampi K, Hintikka J, Laukkanen E, Lehtonen J, Viinamäki H. Alexithymia and depression: a prospective study of patients with major depressive disorder. *Psychosomatics.* 2001; 42 (3): 229-34.
107. Honkalampi K, Hintikka J, Saarinen P, Lehtonen J, Viinamäki H. Is alexithymia a permanent feature in depressive patients? *Psychoter Psychosom.* 2000; 69: 303-8.
108. Saarijärvi S, Salaminen JK, Toikka TB. Alexithymia and depression-a five year follow-up study (abstr). *J Psychosom Res.* 2002; 52: 365.
109. Luminet O, Bagby RM, Taylor GJ. An evaluation of the absolute and relative stability of alexithymia in patients with major depression. *Psychoter Psychosom.* 2001; 70: 227-82.
110. Fukunishi I, Koyama I, Tobimatsu H. Psychological acceptance and alexithymia in spinal cord injury patients. *Psychol Rep.* 1995; 75: 475-81.
111. Zeitlin SB, McNally RJ, Cassiday HL. Alexithymia in victims of sexual assault: An effect repeated traumatization? *Am J Psychiatry.* 1993; 150: 661-3.
112. Porcelli P, Leoci C, Guerra V, Taylor GJ, Bagby RM. A longitudinal study of alexithymia and psychological distress in inflammatory bowel disease. *J Psychosom Res.* 1996; 41: 569-73.
113. Martinez-Sanchez F, Ato M, Coreoles E, Huedo T, Selva J. Stability in alexithymia levels: A longitudinal analysis of temporary series on various emotional answers. *Person Individ Diff.* 1998; 24: 767-72.
114. Martinez-Sanchez F, Ato-Garcia M, Oritz-Soria B. Alexithymia-State or trait? *Span J Psychol.* 2003; 6 (1): 51-9.
115. Hendryx MS, Haviland MG, Shaw DG. Dimensions of alexithymia and their relationships to anxiety and depression, *J Person Assessment.* 1991; 56: 227-37.
116. Bagby RM, Taylor GJ, Atkinson L. Alexithymia: a comparative study of three self-report measures. *J Psychosom Res.* 1988; 32: 107-16.
117. Taylor GJ, Bagby RM. An overview of the alexithymia construct. U: Bar-On R, Parker JDA, urednici. *The hanbook of emotional intelligence* San Francisco, CA: Jossey-Bass; 2000. p.40-67.
118. Kagan J. *Three seductive ideas.* Cambridge, MA: Harvard University Press; 1998.

119. Eisenberg N, Fabes RA, Guthrie IK, Reiser M. Dispositional emotionality and regulation: Their role in predicting quality of social functioning. *J Pers Soc Psychol.* 2000; 78: 136-57.
120. Pervin LA, Cervone D, John OP. *Psihologija ličnosti: teorije i istraživanja.* Zagreb: Školska knjiga; 2008.
121. Buss AH, Plomin R. *A temperament theory of personality development.* New York: Wiley Interscience; 1975.
122. Eley TC, Plomin R. Genetic analyses of emotionality. *Curr Opin Neurol.* 1997; 7: 279-84.
123. Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Dev Psychol.* 1986;3:167-226.
124. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD. *The Temperament and Character Inventory (TCI): A guide to its development and use.* St Louis, MO: Center for Psychobiology and Personality, Washington University; 1994
125. Svrakic DM, Cloninger CR. Personality disorders. U: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan and Sadock's comprehensive Textbook of Psychiatry.* Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; c2005 p. 2063-104.
126. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry;* 1993;50:975-90.
127. Gillespie NA, Cloninger CR, Heath AC, Martin NG. The genetic and environmental relationship between Cloninger's dimensions of temperament and character. *Pers Ind Dif.* 2003;35:1931-46.
128. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants: A proposal. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;167-266.
129. Akiskal HS, Akiskal KK. Cyclothymic, hyperthymic and depressive temperaments as sub affective variants of mood disorders. In: Tasman A, Riba MB, editors. *Annual Reviews Washington DC :11.* American Psychiatric Press; 1992. p. 1143-62.
130. Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal R, Mannings JS, Connor P. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord.* 2005;85:45-52.

131. Lara DR, Pinto O, Akiskal KK, Akiskal HS. Toward an integrative model of the spectrum of mood, behavioural and personality disorders based on fear and anger traits: I. Clinical implications. *J Affect Disord.* 2006;94:67-87.
132. Maremmani I, Akiskal HS, Signoretta S, Liguori A, Perugi G, Cloninger R. The relationship of Kraepelian affective temperaments (as measured by TEMPS-I) to the tridimensional personality questionnaire (TPQ). *J Affect Disord.* 2005;85:17-27.
133. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996;274:1527-31.
134. Zuckermann M. Good and bad humors: Biochemical bases of personality and its disorders. *Psychol Sci.* 1995;6:325-32.
135. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications.* 4th Edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
136. Lieben CKJ. *Serotonin and behaviour: animal studies applying the method of acute tryptophan depletion.* Maastricht, 2004.
137. Lesch KP, Mössner R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental and neurovegetative disorders? *Biol Psychiatry.* 1998; 44: 172-9.
138. Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL, et al. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm.* 1994; 95: 157-62.
139. Mrazek DA. *Psychiatric Pharmacogenomics.* Oxford: University Press; c2010. Chapter 11, The serotonin transporter gene; p. 131-44.
140. Heils A, Teufel A, Petri S, Seemann M, Bengel D, Balling U, et al. Functional promoter and polyadenylation site mapping of the human serotonin (5-HT) transporter gene. *J Neural Transm.* 1995; 102: 247-54.
141. Heils A, Teufel A, Petri S, Stoeber G, Riederer P, Bengel D, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem.* 1996; 66: 2621-4.
142. Wray NR, James MR, Gordon SD, Dumenil T, Ryan L, Coventry WL, et al. Accurate, large-scale genotyping of 5-HTTLPR and flanking single nucleotide polymorphisms in an association study of depression, anxiety, and personality measures. *Biol Psychiatry.* 2009; 66 (5): 468-76.

143. Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry*. 2000; 5(1): 32-8.
144. Jakob CP, Strobel A, Hohenberger K, Ringel T, Gutkencht L, Reif A, et al. Association between allelic variation of serotonin transporter function and neuroticism in anxious cluster C personality disorders. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 569-72.
145. Park JW, Kim JS, Lee HK, Kim YI, Lee KS. Serotonin transporter polymorphism and harm avoidance personality in chronic tension-type headache. *Headache*. 2004; 44: 1005-9.
146. Walderhaug E, Herman AI, Magnusson A, Morgan MJ, Landro NI. The short (s) allele of the serotonin transporter polymorphism and acute tryptophan depletion both increase impulsivity in men. *Neurosci Lett*. 2010; 473(3): 208-11.
147. Gelernter J, Cubells JF, Kidd JR, Pakstis AJ, Kidd KK. Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene. *Am J Med Genet*. 1999; 88(1): 61-6.
148. Kunugi H, Hattori M, Kato T, Tatsumi M, Sakai T, Sasaki T, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry*. 1997; 2(6): 457-62.
149. Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF. Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African- and European-American and Japanese populations and in alcohol-dependent subjects. *Hum Genetics*. 1997; 101(2): 243-6.
150. Lotrich F, Pollock B, Ferrell R. Serotonin transporter promoter polymorphism in African Americans: allele frequencies and implications for treatment. *Am J Pharmacogenomics*. 2003; 3(2): 145-7.
151. Kim H, Lim SW, Kim S, Kim JW, Chang YH, Carroll BJ, et al. Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression. *JAMA*. 2006; 296(13): 1609-18.
152. Banerjee E, Sinha S, Catterjee A, Gangopadhyay PK, Singh M, Nandagopal K. A family-based study of Indian subjects from Kolkata reveals allelic association of the serotonin transporter intron-2 (Stin2) polymorphism and ADHD. *Am J Med Genet*. 2006; 141B(4): 361-6.

153. Li J, Wang Y, Zhou R, Zhang H, Yang L, Wang B, et al. Association between polymorphisms in serotonin transporter gene and ADHD in Chinese Han subjects. *Am J Med Genet* . 2007; 144B (1): 14-19.
154. Delbruck SJ, Wendel B, Grunewald I, Sander T, Morris-Rosenthal D, Crocq Ma, et al. A novel allelic variant of the human serotonin transporter gene regulatory polymorphism. *Cytogenet Cell Genet*. 1997; 79: 214-20.
155. Michaelovsky E, Frisch A, Rockah R, Peleg L, Magal N, Shohat M, et al. A novel allele in the promoter region of the human serotonin transporter gene. *Mol psychiatry*. 1999; 4:97-9.
156. Oglivie AD, Battersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwin GM, et al. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet*. 1996; 347: 731-3.
157. Hahn MK, Blakely RD. Monoamine transporter gene structure and polymorphisms in relation to psychiatric and other complex disorders. *Pharmacogenomics*. 2002; 2: 217-35.
158. Lesch KP, Gutknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005; 29: 1062-73.
159. Delerome R, Betancur C, Wagner M, Krebs MO, Gorwood P, Pearl P, et al. Support for the association between the rare functional variant I425V of the serotonin transporter gene and susceptibility to obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 2005; 10 (12): 1059-61.
160. Ozaki N, Goldman D, Kaye WH, Plotnicov K, Greenberg BD, Lappalainen J , et al. Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. *Mol Psychiatry*. 2003; 8(11): 933-6.
161. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5HTT gene. *Science*. 2003; 301: 386-9.
162. Bellivier F, Szöke A, Henry C, Lacoste J, Bottos C, Nosten_bertrand M, et al. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behaviour in mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2000; 48 (4): 319-22.
163. Rosenthal NE, Mazzanti CM, Barnett RL, Hardin TA, Turner EH, Lam GK. Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry*. 1998; 3: 175-7.

164. Herman AI, Philbeck JW, Vasilopoulos NL, Depetrillo PB. Serotonin transporter promoter polymorphism and differences in alcohol consumption behaviour in a college student population. *Alcohol*. 2003; 38: 446-9.
165. Munafò MR, Clark TG, Roberts KH, Johnstone EC. Neuroticism mediates the association of the serotonin transporter gene with lifetime major depression. *Neuropsychobiology*. 2005; 53:1-8.
166. Feinn R, Nellisery M, Kranzler HR. Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005; 133B: 79-84.
167. Ohara K, Nagai M, Suzuki Y, Ochiai M ,Ohara K. Association between anxiety disorders and a functional polymorphism in the serotonin transporter gene. *Psychiatry Res*. 1998; 81: 277-9.
168. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*. 1998; 3: 508-11.
169. Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20: 105-7.
170. Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, Mazumdar S, Miller M, Sweet RA, et al. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 23: 587-90.
171. Murphy GM Jr, Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61: 1163-9.
172. Ebstein RP, Gritsenko I, Nemanov L, Frisch A, Osher Y, Belmaker RH. No association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and the Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) temperament of harm avoidance. *Mol Psychiatry*. 1997; 2: 224-6.
173. Katsuragia S, Kunugib H, Sanoc A, Tsutsumia T, Isogawaa K, Nankob S, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and anxiety-related traits. *Biol Psychiatry*. 1999; 3: 368-70.

174. Kumakiri C, Kodama K, Shimizu E, Yamanouchi N, Okada S, Noda S, et al. Study of the association between serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and personality traits in a Japanese population. *Neurosci Lett*. 1999; 263(2-3): 205-7.
175. Benjamin J, Osher Y, Lichtenberg P, Bachner-Melman R, Gritsenko I, Kotler M, et al. An interaction between the catechol-o-methyltransferase and serotonin transporter promoter region polymorphisms contributes to Tridimensional Personality Questionnaire persistence scores in normal subjects. *Neuropsychobiology*. 2000; 41:48-53.
176. Herbst JH, Zonderman AB, McCrae RR, Costa PT. Do the dimensions of the temperament and character inventory map a simple genetic architecture? Evidence from molecular genetics and factor analysis. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:1285-90.
177. Greenberg BD, Li Q, Lucas FR, Hu S, Sirota LA, Benjamin J, et al. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a preliminary female population sample. *Am J Med Genet*. 2000; 96(2): 202-16.
178. Samochowiec J, Rybakowski F, Czerni P, Zakarewska M, Stepień G, Pelka-Wysiecka J, et al. Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationship to temperamental dimensions measured by the Temperament and Character Inventory in healthy volunteers. *Neuropsychobiology*. 2001; 43(4): 248- 53.
179. Thierry N, Willeit M, Praschak-Rieder N, Zill P, Hornik K, Neumeister A, et al. Serotonin transporter promoter gene polymorphic region (5-HTTLPR) and personality in female patients with seasonal affective disorder and in healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004; 14(1): 53-8.
180. Samochowiec J, Syrek S, Michal P, Ryzewska-Wodecka A, Samochowiec A, Horodnicki J, et al. Polymorphisms in the serotonin transporter and monoamine oxidase A genes and their relationship to personality traits measured by the Temperament and Character Inventory and NEO Five-Factor Inventory in healthy volunteers. *Neuropsychobiology*. 2004; 50(2): 174-81.
181. Kim SJ, Kim YS, Choi NK, Hong HJ, Lee HS, Kim CH. Serotonin transporter gene polymorphism and personality traits in a Korean population. *Neuropsychobiology*. 2005; 51: 243-7.
182. Monteleone P, Santonastaso P, Mauri M, Bellodi L, Erzegovesi S, Fuschino A, et al. Investigation of the serotonin transporter regulatory region polymorphism in bulimia

- nervosa: relationships to harm avoidance, nutritional parameters, and psychiatric comorbidity. *Psychosom Med.* 2006; 68(1): 99-103.
183. Schmitz A, Hennig J, Kuepper Y, Reuter M. The association between neuroticism and the serotonin transporter polymorphism depends on structural differences between personality measures. *Pers Individ Dif.* 2007; 42: 789-99.
184. Gonda X, Fountoulakis KN, Juhasz G, Rihmer Z, Lazary J, Laszik A, et al. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009; 259: 106-13.
185. Must A, Juhasz A, Rimanoczy A, Szabo Z, Keri S, Janka Z. Major depressive disorder, serotonin transporter, and personality traits: Why patients use suboptimal decision-making strategies? *J Aff Disord.* 2007; 103(1-3): 273-6.
186. Lin SC, Wu PL, Ko HC, Wu JYW, Huang SY, Lin WW, et al. Specific personality traits and dopamine, serotonin genes in anxiety-depressive alcoholism among Han Chinese in Taiwan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31(7): 1526-34.
187. Kazantseva AV, Gysina DA, Faskhutdinova GG, Noskova T, Malykh S, Khusnutdinova EK. Polymorphisms of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR, A/G SNP in 5-HTTLPR, and Stin2 VNTR) and their relation to personality traits in healthy individuals from Russia. *Psychiatr Genet.* 2008; 18(4): 167-76.
188. Suzuki A, Matsumoto Y, Osino S, Kamata M, Goto K, Otani K. Combination of the serotonin transporter and norepinephrine transporter gene promoter polymorphisms might influence harm avoidance and novelty seeking in healthy females. *Neurosci Lett.* 2008; 439(1): 52-5.
189. Sen S, Burmeister M, Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet.* 2004; 127B: 85-9.
190. Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry.* 2004; 9: 197-202.
191. Munafo MR, Clark TG, Flint J. Does measurement instrument moderate the association between the serotonin transporter gene and anxiety related personality traits? A meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2004; 10: 415-9.

192. Munafo MR, Freimer NB, Ng W, Ophoff R, Veijola J, Miettunen J, et al. 5-HTTLPR genotype and anxiety-related personality traits: a meta-analysis and new data. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009; 150B (2): 271-87.
193. Minelli A, Bonvicini C, Scassellati C, Sartori R, Gennarelli M. The influence of psychiatric screening in healthy populations selection: a new study and meta-analysis of functional 5-HTTLPR and rs25531 polymorphisms and anxiety-related personality traits. *BMC Psychiatry.* 2011; 11:50-65.
194. Sen S, Burmeister M, Ghosh D. 5-HTTLPR and anxiety related personality traits meta-analysis revised: response to Munafo and colleagues. *Mol Psychiatry.* 2005; 10: 893-5.
195. Gonda X, Rihmer Z, Zsombok T, Bagdy G, Akiskal KK, Akiskal HS. The 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J Aff Disord.* 2006; 91(2-3): 125-31.
196. Landaas ET, Johansson S, Halmoy A, Oedegaard KJ, Fasmer OB, Haavik J. No association between the serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR and cyclothymic temperament as measured by TEMPS-A. *J Aff Disord.* 2010; 129(1-3):308-12.
197. Kang JI, Namkoong K, Kim SJ. The association of 5-HTTLPR and DRD4 VNTR polymorphisms with affective temperamental traits in healthy volunteers. *J Affect Disord.* 2008; 109: 157-63.
198. Yuan C, Yu S-Y, Li Z, Qian Y, Fang Y. P-222- The 5-HTTLPR is associated with bipolar disorder and affective temperaments as measured by TEMPS-A in Chinese population (abstr). *Eur Psychiatry.* 2012; 27(1):1
199. Grabe HJ, Spitzer C, Freyberger HJ. Alexithymia and the temperament and character model of personality. *Psychother Psychosom.* 2001; 70:261-7.
200. Picardi A, Toni A, Caroppo E. Stability of alexithymia and its relationships with the “big five” factors, temperament, character, and attachment style. *Psychother Psychosom.* 2005; 74(6): 371-8.
201. Celikel FC, Kose S, Erkorkmaz U, Sayar K, Cumurcu BE, Cloninger CR. Alexithymia and temperament and character model of personality in patients with major depressive disorder. *Compr Psychiatry.* 2010; 51(1): 64-70.

202. Hrčova L. The relationship among the personality dimensions of TCI-R, alexithymia, depression and anxiety in adolescents [master's thesis]. [Prague]: Masaryk University; 2012. 93 p.
203. Kuloglu M, Saglam S, Korkmaz S, Saglam S, Gürok MG, Karti Ustün S., et al. Temperament and Character Traits and alexithymia in patients with multiple sclerosis. *Arch Neuropsychiatry*. 2013; 50: 34-9.
204. Ham B-J, Lee M-S, Li Y-M, Kim M-K, Choi M-J, Oh K-S, et al. Association between the catechol-o-methyltransferase Val108/158Met polymorphism and alexithymia. *Neuropsychobiology*. 2005; 52: 151-4.
205. Kano M, Mizuno T, Kawano Y, Aoki M, Kanazawa M, Fukudo S. Serotonin transporter gene promoter polymorphism and alexithymia. *Neuropsychobiology*. 2012; 65(2): 76-82.
206. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, četvrto izdanje (DSM-IV). Jastrebarsko: Naklada Slap; 1996.
207. Taylor GJ, Ryan D, Bagby RM. Toward the development of a new self-report alexithymia scale. *Psychother Psychosom*. 1985; 44: 191-9.
208. Kocijan Lovko S, Gelo J, Karlović D. Validation study of the Toronto Alexithymia Scale (TAS-26) in Croatian population. *Acta Clin Croat*. Forthcoming 2015.
209. Köse S, Sayar K, Ak İ, Aydın N, Kalelioğlu Ü, Kırpınar, et al. Turkish version of the Temperament and Character Inventory (TCI): Reliability, validity, and factorial structure]. *BCP*. 2004; 14(3): 107-31.
210. Jakšić N, Aukst-Margetić B, Rozsa S, Brajković L, Jovanović N, Vuksan-Ćusa B, et al. Psychometric properties and factor structure of the Temperament and Character Inventory-revised (TCI-R) in a Croatian psychiatric outpatient sample. *Comp psychiatry*. 2014; 57: 177-86.
211. Akiskal HS, Mendlowicz MV, Girardin JL, Rapaport MH, Kelsoe JR, Gillin JC, et al. TEMPS-A: validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *J Aff Disord*. 2005; 85: 45-52.
212. Culej J, Štefanović M, Karlović D. Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in Croatian population. Paper presented at: 2nd European Joint Congress of EFLM and UEMS; 2012 Oct 10-13; Dubrovnik, Croatia.
213. Heiberg AN, Heiberg A. A possible genetic contribution to the alexithymia trait. *Psychoter Psychosom*. 1978; 30:205-10.

214. Valera EM, Berenbaum H. A twin study of alexithymia. *Psychoter Psychosom.* 2001; 70: 239-46.
215. Gong P, Liu J, Li S, Zhou X. Serotonin receptor gene (5-HT1A) modulates alexithymic characteristics and attachment orientation. *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 50: 274-279.
216. Zimmermann G, Rossier J, Meyer de Stadelhofen F, Gaillard F. Alexithymia assessment and relations with dimensions of personality. *Eur J Psychol Assess.* 2005; 21(1): 23-33.
217. Gressier F, Calati R, Balestri M, Marsano A, Alberti S, Antypa N, Serretti A. The 5-HTTLPR polymorphism and posttraumatic stress disorder: A meta analysis. *J Trauma Stress.* 2013; 26(6): 645-653.
218. Ojima K, Watanabe N, Narita N, Narita M. Temporomandibular disorder is associated with serotonin transporter gene polymorphism in the Japanese population. *Biopsychosoc Med.* 2007; 1:3-10.
219. Narita M, Nishigami N, Narita N, Yamaguti K, Okado N, Watanabe Y, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 311: 264-6.
220. Goldman N, Gleib DA, Lin Y-H, Weinstein M. The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR): allelic variation and links with depressive symptoms. *Depress Anxiety.* 2010; 27(3): 260-9.
221. Mandelli L, Marangoni C, Liappas I, Albani D, Forloni G, Piperi C, Zisaki A, Tzavellas E, Batelli S, Biella G, Balestri M, Kalofoutis A, De Ronchi D, Serretti A. Impact of 5-HTTLPR polymorphism on alexithymia in alcoholic patients after detoxification treatment. *J Addict Med.* 2013; 7(5): 372-383.
222. Kenna G, Roder-Hanna N, Leggio L, Zywiak WH, Clifford J, Edwards S, Kenna J, Shoaff J, Swift RM. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and pharmacotherapy. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2015; 5: 19-35.
223. Karlović D, Serretti A. Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) polymorphism and efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors-do we have sufficient evidence for clinical practice. *Acta Clin Croat.* 2013; 52: 353-362.
224. Carver CS, Miller CJ. Relations of serotonin function to personality: Current views and a key methodological issue. *Psychiatry Research.* 2006; 144:1-15.

225. Serretti A, Calati R, Ferrari B, De Ronchi D. Personality and genetics. *Curr Psych Reviews*. 2007; 3: 147-59.
226. Borkowska A, Bielinski M, Szczesny W, Szwed K, Tomaszewska M, Kalwa A, Lesiewska N, Junik R, Golebiewski M, Sikora M, Tretyn A, Akiskal K, Akiskal H. Effect of the 5-HTTLPR polymorphism on affective temperament, depression and body mass index in obesity. *J Affect Disord*. 2015; 184: 193-197.
227. Yilmaz ED, Gencer G, Ünal Özege, Örek A, Ömer A, Deveci E, Kirpinar I. *Anatol J Psychiatry*. 2015; 16(2): 95-103.
228. Paez D, Basabe N, Voldoseda M, editors. *Confrontation: Inhibition, alexithymia and health*. U: Pennebaker JW, urednik. *Emotion, disclosure and health*. Washington DC: American Psychological Association; 1995.
229. Evren C, Kose S, Sayar K, Ozcelik B, Borckardt JP, Elhai JD, et al. Alexithymia and temperament and character model of personality in alcohol-dependent Turkish men. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008; 62(4): 371-8.
230. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*. 1987; 236: 410-16.
231. Iasevoli F, Valchera A, Di Giovanbattista E, Marconi M, Rapagnani MP, De Berardis D, et al. Affective temperaments are associated with specific clusters of symptoms and psychopathology: A cross-sectional study on bipolar disorder inpatients in acute manic, mixed, or depressive relapse. *J Aff Disord*. 2013; 151(2):540-50.
232. Svrakic DM, Whitehead C, Przybeck TR, Cloninger CR. Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50:991-9.

7. ŽIVOTOPIS

7.0. ŽIVOTOPIS

Rođena je 06. 06. 1974. godine u Zagrebu, gdje je završila osnovnu školu i V. gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je 1992. godine i završila 1998. godine. Nakon završenog staža u KBC Zagreb i položenog državnog ispita, 2000. godine započela specijalizaciju iz psihijatrije i položila specijalistički ispit 2004. godine. Od 2004. godine do 2012. bila je zaposlena u Općoj bolnici Zabok, nakon čega se zapošljava u Klinici za psihijatriju Vrapče gdje i sada radi.

Godine 2008. obranila je znanstveni magistarski rad pod mentorstvom prof.dr.sc. Rudolfa Gregureka, pod nazivom „Burnout i mehanizmi obrane medicinskog osoblja onkologije i fizikalne medicine“ te stekla akademski naziv magistra znanosti iz područja biomedicine.

Peti semestar poslijediplomskog doktorskog studija na Stomatološkom fakultetu upisala je 2010. godine, a 2011. godine je Sveučilište u Zagrebu donijelo odluku da joj se odobri pokretanje postupka stjecanja doktorata znanosti .

Godine 2014. položila je subspecijalistički ispit iz psihoterapije.

Član je Hrvatskog psihijatrijskog društva i Hrvatskog društva za psihoanalitičku psihoterapiju.

Sudjelovala je na više domaćih i međunarodnih kongresa i koautor je nekoliko stručnih i znanstvenih članaka.