



De hedendaagse neurocriminologie: een systematische review van het onderzoek tussen 1990-2013

Neurotransmissie en antisociaal gedrag

Masterproef neergelegd tot het behalen van
de graad van Master in de criminologische wetenschappen
door (01000578) (Paesbrugghe Adriaan)

Academiejaar 2014-2015

Promotor:
Lieven Pauwels

Commissarissen :
Heylen Ben

Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.
Universiteitsbibliotheek Gent, 2021.

This page is not available because it contains personal information.
Ghent University, Library, 2021.

Woord Vooraf

Met deze masterproef sluit ik de studie criminologische wetenschappen af aan de UGent. Alvorens aan te vangen met de scriptie wil ik graag enkele mensen bedanken.

Prof. Dr. Lieven Pauwels voor uw tips, richtlijnen en interesse in deze moeilijke materie.

Alle mensen die deze masterproef hebben na gelezen.

Moeder en vader voor hun steun en mij de mogelijkheid te bieden deze studie te voltooien.

Mijn vriendin Sarah en al mijn vrienden voor hun steun zowel bij als naast het studeren.

Inhoudsopgave:

Deel 1: Inleiding en probleemstelling.....	1
0.1 Masterproef motivatie	1
1. Probleemstelling	3
1.1 De hernieuwde aandacht voor de biologische criminologie	3
1.2 Afbakening van het onderzoeksonderwerp	4
2. Doelstelling en onderzoeksvragen	6
2.1 Doelstelling	6
2.2 Onderzoeksvragen.....	6
2.3 Theoretische bril.....	7
2.4 Criminologische relevantie	8
Deel 2: Theoretische luik	10
1. Kernbegrippen:.....	10
Deviant gedrag.....	10
Antisociaal gedrag.....	10
Neurocriminologie	11
Neurotransmitter.....	11
Agressie en agressief gedrag	11
2. Inleidend conceptueel kader	12
2.1 De term 'criminologie'	12
2.2 Criminologie als 'wetenschap'	12
2.3 Vermijden van de biologie	13
2.4 Kritieken op de biologische criminologie	13
2.5 De hedendaagse biosociale criminologie	15
2.6 De geïntegreerde multidisciplinaire criminologische wetenschap.....	15
2.7 De biologische 'mensenrechten'	16
3. Historisch kader.....	17
3.1 Positivistische methode.....	17
3.2 Frenologie	18

3.3	De Italiaans antropologische school.....	18
	Cesare Lombroso	18
	De leerlingen van Lombroso.....	20
	Earnest Hooton	20
3.4	De Franse milieuschool.....	20
3.5	De biosomatische theorieën	20
3.6	Het criminologisch labo in België	21
3.7	De ‘zwak’ zaad theorie.....	22
3.8	Double male-syndroom	22
3.9	De zwarte bladzijde omgedraaid.....	23
3.10	De criminaliteitspsychologie	23
	Psychometrie	24
	Het leerproces	24
	Sigmund Freud.....	24
	H.J. Eysenck	25
	Wilson en Herrnstein	26
	Gedragstoornissen en persoonlijkheidsstoornissen	26
3.11	Biochemische factoren	27
4.	Onderzoeksmethoden van de gedragsgenetica	28
	Tweelingen- en adoptiestudies	28
	Genlokalisatie door koppelings-en associatieonderzoek	30
	Analysemethoden van het neurotransmissiesysteem	32
Deel 3: Methodologie		34
1.	Onderzoeksmethode	34
1.1	Narratieve review	34
1.2	Trefwoorden	35
1.3	Beperkingen	36
Deel 4: Corpus		37
	Gewelddadig en agressief antisociaal gedrag	37
1.	Neurotransmissie	39

2. Serotonerge neurotransmissie	44
2.1 Serotonine.....	44
2.2 Serotoninereceptoren	47
3. Dopaminerge neurotransmissie.....	50
3.1 Dopamine.....	50
3.2 Dopaminereceptoren	52
4. Genetica van de neurotransmissie.....	54
4.1 basisprincipes van het genoom.....	54
4.2 Erfelijk antisociaal gedrag	55
4.3 Serotonerge genetica	57
Serotoninereceptorgenen	57
Serotonine transporter gen.....	59
4.4 Dopaminerge genetica	61
Dopaminereceptorgenen	61
Dopamine transporter gen.....	62
5. Afbraakenzymen	64
Catechol-0-methyltransferase.....	64
Monoamine oxidase	65
6. Hersenstructuren	74
7. Neurocriminologische behandelingsmodaliteiten.....	77
7.1 Farmacologische interventiestrategieën	77
7.2 Persoonlijke visie op toepassing van neurocriminologie	78
Deel 5: Conclusie	80
Bibliografie	83

Deel 1: Inleiding en probleemstelling

0.1 Masterproef motivatie

De interesse naar oorzaken van criminaliteit is te danken aan de leerkracht Nederlands uit het zesde middelbaar. In zijn lessen werden de meest uiteenlopende zaken bediscussieerd.

Zo ging het in één van zijn lessen over het concept 'mindcontrol'. De vraag hierbij was: *“Zou het mogelijk zijn om in de toekomst een chip in de hersenen van mensen in te bouwen en zo hun gedachten te controleren?”*

Deze discussie mondde uit in de stelling dat door de snelle technologische vooruitgang en de steeds toenemende groei van wetenschappelijke kennis het op een dag wel mogelijk zou zijn. Dankzij de technologie zal het mogelijk zijn om de hersenen van criminelen anders te laten functioneren. Onmiddellijk daarna werd de vraag gesteld of dit wel kan worden toegelaten.

Wat na enige reflectie op heden opvalt, is dat de gedachte over de verantwoordelijkheid van de hersenen voor het plegen van criminaliteit als vanzelfsprekend werd aangenomen in een klas zesde humaniora wetenschappen-wiskunde.

Sindsdien is er steeds een sterke interesse geweest in wat op het vlak van neurowetenschappen ontdekt wordt en of er bewijs is dat crimineel gedrag geworteld zit in de hersenen. Door de opleiding criminologie en de vakken psychologie die gevolgd werden, is de overtuiging gegroeid dat er steeds een wisselwerking is tussen omgevingsfactoren en interne¹ factoren. Deze wisselwerking zorgt voor één van de meest intrigerende, maar ook lastige vragen voor onszelf. Niemand is immers veilig voor de uitwerking van deze elementen. Daarnaast test dit standpunt ook het geloof in de frequent voorkomende overtuiging om de wereld te verbeteren. Een biologische gedachtegang over de oorzaken van criminaliteit leidt tot het kritische reflecteren over de reactie op crimineel gedrag. Indien de crimineel ziek is, kan deze dan genezen worden? Is resocialisatie dan nog steeds een nuttig gedachtegoed?

Aangezien de interesses binnen het studiedomein van de criminologie erg uiteenlopend zijn, werd in de lijsten met onderwerpen gezocht naar intrigerende onderwerpen die toelieten om de eigen standpunten en denkwijzen aan de tand te voelen.

Na een gesprek met prof. Dr. Lieven Pauwels was de nieuwsgierigheid voor het onderwerp van de gedragsgenetica onmiddellijk gewekt. De suggestie, waarvoor dankbaar, om het laatste boek van Adrian Raine (*The anatomy of violence: the biological roots of crime*, 2013) te lezen, zorgde voor de constatacie dat er in de reeds gevolgde opleiding slechts weinig

¹ De interne factoren zijn zowel biologisch als psychologisch.

aandacht werd besteed aan de effectieve uitwerking van de met criminaliteit in verband gebrachte biologische elementen.

Dit past dan ook perfect bij het doel van het maken van een masterproef, namelijk kennis vergaren over een interessedomein dat tijdens de opleiding slechts beperkt werd aangeraakt.

Het is echter een feit dat het biologische perspectief slechts de laatste paar decennia weer ruime aandacht krijgt binnen de criminologie. Prof. Pauwels raadde dan ook aan om de stand van zaken weer te geven op basis van een verzameling van nieuwe inzichten uit de afgelopen jaren.

In deze masterproef gaat de interesse vooral uit naar de neurotransmittersystemen in de hersenen. Er zijn weliswaar verschillende systemen actief in de hersenen, zoals het hormonale stresssysteem, neurotransmitters en dit in de verschillende hersengebieden. Deze zijn dan ook nauw met elkaar verweven en kunnen moeilijk los van elkaar gezien worden.

Maar de focus ligt vooral op het communicatiesysteem door middel van neurotransmitters en hoe dit kan geassocieerd worden met antisociaal gedrag. Pas daarna wordt gekeken in welke hersengebieden dit plaatsvindt. Hierbij moet antisociaal gedrag gezien worden als het resultaat van een reeks oorzaken van oorzaken. Zo kunnen persoonlijkheidsstoornissen dit gedrag veroorzaken, maar wel een neurologische oorsprong hebben. Hierbij is de oorzaak van het antisociaal gedrag de persoonlijkheidsstoornis, maar deze heeft een neurologische oorsprong in de hersenen.

1. Probleemstelling

1.1 De hernieuwde aandacht voor de biologische criminologie

Het onderzoeken van de relatie tussen biologie en criminaliteit werd lange tijd niet geapprecieerd in de wetenschappelijke wereld. Zo schreef Francis T. Cullen² in *Biosocial Criminology* (Walsh & Beaver, 2009, p. xv) dat *'Biological models not only happily justified eugenics but also did not bother to mask the racist, sexist, and classicist ideology that informed them. It was this genre of thinking that helped to justify the Holocaust.'* Door de associatie met de eugenetica en de wreedheden van het naziregime vermeden sociale wetenschappers dan ook het onderzoeksdomein. In de criminologie hadden ze zich toegelegd op een sociologische verklaring voor criminaliteit. Deze paradigma switch zorgde immers ook voor het geruststellende idee dat, door aanpassingen van de omgeving het gedrag van mensen kan beïnvloed worden en criminelen dus geresocialiseerd kunnen worden.

Wouter Buikhuisen³ deed dan ook heel wat stof opwaaien in de jaren 1970 toen hij naar buiten kwam met zijn plannen om oorzaken van deviant gedrag te onderzoeken met behulp van het biosociaal perspectief (Raine, 2013).

Vandaag de dag is er grote hernieuwde interesse in de samenhang tussen gedrag en hersenfuncties. Vanuit het criminologische standpunt wordt hierbij voornamelijk gekeken naar de relatie tussen het functioneren van de hersenen en criminaliteit of antisociaal gedrag. De voorbije jaren nam de kennis van de neurobiologie en de neuropsychologie over de oorzaken van crimineel gedrag flink toe.

De groeiende interesse voor de hersenen is ook gedeeltelijk te verklaren door de nieuwe manieren van waarnemen. *'Van de klassieke 'galvanische huidreactie' (in de jaren zestig en zeventig) naar fMRI's en PET-scans in de jaren vanaf rond 1990, is als een paradigmawisseling in waarnemingstheorieën en –technieken te beschouwen.'* (de Kogel, 2008, p. 5)

Zo kan men nu reeds neurotransmitters opsporen. Dit kan indirect door het bepalen van hun afbraakproducten in het bloed of rechtstreeks door de analyse van ruggenmergvloeistof. De mogelijkheden van beeldvormende technieken zullen in de toekomst nog in toenemende mate verfijnd worden. Doordat de mogelijkheid bestaat om de hersenen in beeld te brengen via hersenscans is de neurocriminologie ontstaan. Hierbij wordt getracht om technieken uit de neurowetenschappen te verbinden met de studie van criminaliteit (Raine & Glenn, 2013).

De laatste decennia is het onderzoek naar biologische factoren die mede aan de grondslag liggen van crimineel gedrag dan ook sterk gegroeid.

² Professor sociologie en strafrecht van de universiteit van Cincinnati

³ Hoogleraar criminologie en penologie van de universiteit van Leiden

De kennis van de werking van de hersenen is vlug toegenomen dankzij de nieuwe hersenscantechnieken, zoals Magnetic Resonance Imaging of MRI, waarbij de hersenen niet alleen beter te zien zijn, maar tevens ook de werking ervan beter geobserveerd kan worden. De genetica levert dan weer nieuwe inzichten over de genen die bijdragen tot beschermende of risicofactoren. De moleculaire gedragsgenetica toont steeds duidelijker aan dat veel gedragsvormen deels een genetische basis hebben. Genen bepalen immers fysiologische functies, die op hun beurt invloed hebben op het denken, de persoonlijkheid en ons gedrag, waaronder de neiging om wetten te overtreden (Raine, 2013, p. 27).

‘De groeiende aandacht voor de biosociale benadering hangt niet alleen samen met het feit dat de herinneringen aan de Tweede Wereldoorlog minder vers zijn, maar ook met het feit dat men gedurende de laatste decennia steeds minder verwachtingen heeft van de mogelijkheid om delinquenten met behulp van resocialisatiemethoden van verder misdaad af te houden.’ (Kolthoff, 2011, pp. 119-120)

Uit dit citaat volgt de tweede reden voor de hernieuwde aandacht voor de biologische verklaring van criminaliteit en het antisociale gedrag, namelijk het falen van de sociologische verklaringen.

Het terugdringen van criminaliteit is steeds het ultieme doel geweest van de zoektocht naar de oorzaken van criminaliteit. In het medische, biologische denken volgt uit het vinden van de oorzaak immers ook het vinden van de remedie voor het probleem. Er is reeds veel geïnvesteerd in het ontwikkelen van interventies die gericht zijn op het reduceren van recidive.

De sociologische criminologie heeft echter weinig informatie geleverd over de manier waarop het effect van criminaliteit in het leven van de slachtoffers en dader effectief kan worden verminderd. Cullen schreef hierover *‘The problem, I believe, is that sociological criminology simply starts too far away from the offender. It specifies root causes that are not mutable, given existing socio-political arrangements.’* (Walsh & Beaver, 2009, p. xvi)

Bij het zoeken naar oorzaken moeten dus alle aspecten van het leven worden betrokken, zowel sociale en psychologische als biologische. Het is dan ook één van de opdrachten van de biologische criminologie om zowel biologische als sociale factoren met elkaar te integreren in een breder paradigma (Walsh, 2009).

1.2 Afbakening van het onderzoeksonderwerp

Neurocriminologie is één van de subdisciplines voortgekomen uit de biologische stroming van criminaliteitstheorieën, waarbij de oorzaken van deviant gedrag en criminaliteit in het individu zelf worden gesitueerd. Zo zijn er ook andere invalshoeken zoals erfelijkheidsleer, epigenetica, hormonale deficiëten, etc.

De focus van deze masterproef is dan ook de relatie tussen het functioneren van de hersenen en antisociaal gedrag.

Hierbij kan een onderscheid gemaakt worden tussen organische dysfuncties, dus abnormaliteiten in de hersenstructuur, en chemische processen zoals neurotransmissie die in de hersenen plaatsvinden (Cullen & Wilcox, 2013). Het is niet uit te sluiten dat het ene een invloed heeft op het andere, maar er wordt in deze masterproef gefocust op de neurotransmitters.

De manier waarop de hersenen worden onderzocht speelt geen specifieke rol in deze masterproef. Er zijn immers wel verschillende beeldvormingstechnieken: structurele en functionele. Structurele technieken tonen de hersenstructuur, terwijl functionele technieken de hersenactiviteit in beeld brengen. Binnen elke categorie onderscheiden zich verschillende soorten scans: CT, MRI, SPECT, fMRI, PET, etc., waarbij elk type scan zijn eigen kenmerken heeft (Anderson G. S., 2007). De specifieke hersenscans worden in deze masterproef uitgelegd wanneer ze aan bod komen.

Het doel van de hersenscans als onderzoeksmethode moet wel steeds het zoeken naar abnormaliteiten in het functioneren van de hersenen zijn. Zo kan men personen gaan onderzoeken terwijl ze verschillende opdrachten aan het vervullen zijn. Op deze manier is het mogelijk om een verschil in functioneren van de hersenen vast te stellen bij eenzelfde activiteit.

Onderzoeksmethoden zoals hersenscans worden natuurlijk niet uitsluitend gebruikt om de relatie tussen het functioneren van de hersenen en antisociaal gedrag te onderzoeken. Ze worden ook gebruikt in andere wetenschappen zoals de geneeskunde en de psychologie. In deze masterproef wordt de aandacht gevestigd op de resultaten uit allerlei onderzoeken die criminologisch relevant zijn.

Een andere belangrijke afbakening van het onderzoeksonderwerp is tijd. In deze masterproef ligt de focus op theorieën en onderzoeken die gebeurd zijn vanaf 1990 tot op heden (2014). De ruimtelijke oorsprong van deze inzichten en ideeën wordt niet gelimiteerd, er wordt immers op zoek gegaan naar universeel geldende stellingen.

2. Doelstelling en onderzoeksvragen

2.1 Doelstelling

Deze masterproef bestaat uit het voeren van een theoriegericht onderzoek naar de hedendaagse ideeën, evoluties en mogelijke toekomstperspectieven van de neurocriminologie.

Het hoofdonderwerp van deze masterproef is de neurocriminologie. Door de literatuur te onderzoeken worden evoluties en kritieken aan elkaar gelinkt. Hierbij staan de hersenen centraal. Daarbij wordt gekeken naar zowel de structuur als de mechanismen van de zenuwcellen. Daarnaast wordt dit, indien mogelijk, ook in verband gebracht met de gekende genetische basis.

Door het idee van de ‘criminele hersenen’ te onderbouwen met de hedendaagse inzichten, die bekomen zijn door nieuwe beeldvormingstechnieken, wil deze masterproef de discussie aangaan over de toekomstperspectieven en ontwikkelingen van de neurocriminologische wetenschap.

2.2 Onderzoeksvragen

De onderzoeksvragen geformuleerd op basis van de probleem- en doelstelling van de masterproef luiden:

1. *Leidt het functioneren of disfunctioneren van het **neurotransmittersysteem** tot het stellen van antisociaal gedrag?*
 - a. *Wat zijn de oorzaken voor het functioneren of disfunctioneren van het **neurotransmittersysteem** dat leidt tot het stellen van antisociaal gedrag?*
 - b. *Is het functioneren of disfunctioneren van het **neurotransmittersysteem** erfelijk bepaald?*
 - c. *Is het functioneren of disfunctioneren van het **neurotransmittersysteem**, dat leidt tot het stellen van antisociaal gedrag, in verband te brengen met bepaalde delen in de hersenen?*
2. *Welke mogelijkheden tot **behandeling** van personen bieden de nieuwe bevindingen uit de hedendaagse biocriminologische onderzoeken?*

De eerste centrale onderzoeksvraag is van verklarende aard, terwijl de tweede van beschrijvende aard is.

Uit de eerste onderzoeksvraag komen drie deelvragen voort waarbij eerst de oorzaken voor het functioneren van het neurotransmittersysteem worden onderzocht en weergegeven. Op deze manier worden de soorten neurotransmitters die in verband kunnen worden gebracht met antisociaal gedrag besproken.

De tweede deelvraag moet een voorstelling geven van de erfelijkheidsfactor in het neurotransmittersysteem. Dit zonder afbreuk te willen doen aan de invloed van omgevingsfactoren.

Voor het beantwoorden van de derde deelvraag wordt op zoek gegaan naar de plaats in de hersenen waar de neurotransmitters inwerken en zo antisociaal gedrag gaan bewerkstelligen.

Door het beantwoorden van deze deelvragen wordt getracht een algemeen antwoord te formuleren op de eerste hoofdvraag van dit literatuuronderzoek.

De tweede onderzoeksvraag vloeit als vanzelfsprekend voort uit het kritisch denken bij het beantwoorden van de eerste hoofdvraag. Bij het formuleren van een antwoord op deze onderzoeksvraag moet er steeds aandacht zijn voor de universele grondrechten van de mens zodat er enkel mogelijkheden worden geboden die in functie staan van het helpen van de samenleving met als eerste zorg het helpen van het individu zelf.

Door middel van de tweede hoofdvraag wordt er een overzicht gegeven van de zelf voorgestelde mogelijke behandelingen waarbij telkens aandacht wordt besteed aan de mogelijke weerstanden en problemen.

2.3 Theoretische bril

Zowel theorie als praktijk komen geïntegreerd aan bod in deze masterproef om zo een antwoord te bieden op bovenstaande onderzoeksvragen. De bestaande literatuur wordt uitgeplozen om recente empirische bevindingen en hypothesen met elkaar in verband te brengen. Doorheen het onderzoeksproces van deze masterproef ontstaat een wisselwerking ontstaan tussen de theorie en empirische bevindingen.

Tijdens het voorbereidend lezen wordt de stichtende literatuur van de biologische stroming bestudeerd. Hierbij komen dan ook de klassieke biologische theorieën naar boven, zoals de frenologie van Lombroso. Deze worden aangeraakt om het kader te schetsen van waaruit de biologische visie van criminologie is gegroeid.

Zonder afbreuk te doen aan het historische belang van deze ideeën moet wel duidelijk worden gemaakt dat deze achterhaald zijn en gezien moeten worden als pseudowetenschappen zonder effectieve wetenschappelijke kracht.

De aangewende wetenschap in deze masterproef is de criminologie, waarbij een multidisciplinaire, kritische houding wordt aangenomen. Zo worden stellingen en bevindingen vanuit verschillende andere disciplines, zoals neurowetenschappen, psychologie, genetica, biologie, etc. in verband gebracht met antisociaal gedrag.

Om de onderzoeksvragen te beantwoorden wordt vooral de subdiscipline neurocriminologie aangewend, waarbij verklaringen gezocht worden voor dit antisociaal gedrag.

De facto gaat het dus om zowel normatieve als verklarende theorieën. De meeste theorieën situeren zich binnen de biologische stroming en geven een positivistisch mensbeeld weer waarbij de mens wordt gezien als een wezen, gedetermineerd door omgeving en interne factoren.

De wetenschappelijke kennis en expertise om tot een volledige integratie van theorieën en onderzoeksresultaten te komen, is bij deze masterproef niet voor handen en wordt daarom dus niet beoogd. Er wordt enkel getracht een zo exhaustief mogelijk beeld te schetsen van de bevindingen over het neurotransmittersysteem die voortvloeien uit de biologische criminologie van de laatste decennia.

2.4 Criminologische relevantie

Onder invloed van de technologische vernieuwing in beeldvorming is er een groeiend aantal onderzoeken naar de hersenen en het functioneren ervan. Daaropvolgend is de theorievorming tevens nieuw leven ingeblazen. Naarmate onderzoekers preciezer bepalen wat er in de hersenen gebeurt, kan de relatie tussen de verschillende aspecten van het leven en de ontwikkeling van antisociaal gedrag preciezer worden weergegeven.

Theorie vindt zijn weg in elk onderdeel van deze masterproef, het is immers de theorie die leidt tot hypothesen die later worden onderzocht in empirisch onderzoek. Empirisch onderzoek leidt op zijn beurt tot nieuwe theorieën of verfijningen van reeds bestaande hypothesen.

De theoretische relevantie van deze masterproef is het geven van een overzicht van de neurobiologische theorieën over neurotransmitters in de criminologie, waarmee een deel van het ontstaan van crimineel gedrag verklaard kan worden. Het is de bedoeling om bij elke empirische conclusie uit onderzoek de bijhorende theorie weer te geven, alsook om bij elke theorie de reeds bestaande empirische gegevens te geven.

De biologische stroming binnen de criminologie kreeg doorheen de tijd veel kritiek vanuit verschillende hoeken. Echter tot op de dag van vandaag blijft ze een belangrijke plaats innemen. Ze wint zelfs aan terrein door technologische verbetering zoals hersenscans in de rechtszaal. Dankzij het inleidend overzicht van de historische ideeën wordt het mogelijk om de argumenten van voor- en tegenstanders in een correcter kader te plaatsen. Deze masterproef wil niet louter een kennisdocument zijn, maar tevens bijdragen aan de discussie die moet gevoerd worden over de ontdekkingen in de hernieuwde biologische criminologie en de gevolgen die daaraan verbonden zijn.

De ontwikkelingen in de neurobiologische kennis moeten immers ook een plaats krijgen in het beleid en de praktijk. Beleid moet heden ten dage steeds meer kennisgericht en wetenschappelijk onderbouwd worden. Het neurobiologische, neuropsychologische en gedragsgenetische onderzoek is relatief onbekend of wordt nog steeds genegeerd in beleidskringen.

Nieuwe ontdekkingen in de biologische wetenschappen over de oorzaak van gedrag zou consequenties kunnen hebben voor het hele strafrechtelijk beleid. Aanzetten tot nadenken over mogelijke veranderingen is dan ook het praktische doel van deze masterproef.

Het functioneren van de hersenen als oorzaak van crimineel gedrag bij mensen leidt niet onmiddellijk tot een volledige herziening van het strafrechtssysteem. Het zal echter wel meer en meer zijn ingang vinden in de rechtsgang. Een overzicht van studies kan een hulpmiddel zijn voor het aanpassen van de justitiële interventies aan de nieuwe inzichten. Als we anders gaan denken over de oorzaken van criminaliteit, dan moet de manier van denken over de reactie op crimineel gedrag ook wijzigen. Bewezen effectiviteit moet immers toch een grote rol gaan spelen in de tenuitvoerlegging van strafrechtelijke sancties, zeker in de huidige economische context waarbij beschikbare middelen zo efficiënt mogelijk moeten worden ingezet. We mogen niet alleen denken aan het strafrechtssysteem, er moet ook aandacht zijn voor de hulpverlening zoals psychiatrische centra. Hierbij moet dus niet alleen de kennis over sociale en psychologische diagnostiek en interventies gebruikt worden, maar ook deze die aangrijpt op biologische factoren.

Een belangrijke vraag voor de praktijk is dan ook op welke manier preventief op deze oorzaken kan worden gereageerd. Met andere woorden: *'Hoe kunnen de biologische ontdekkingen toepasbaar worden gemaakt zonder in oude valkuilen te lopen?'* Bij het overzicht wordt dus ook nagedacht over mogelijke interventies die eruit volgen.

Deel 2: Theoretische luik

1. Kernbegrippen:

Alvorens de begrippen worden toegelicht, is het belangrijk stil te staan bij het feit, dat er in de onderzoeksliteratuur niet altijd overeenstemming bestaat over de definitie van deze begrippen. De definities die hier gegeven worden, dienen dan ook slechts om duidelijk te maken hoe ze in deze masterproef worden gezien.

Deviant gedrag

Deviant gedrag wordt door van Dale (2008-2014) gedefinieerd als *afwijkend gedrag*. Het wijkt af van het normale en wordt dus door de samenleving afgekeurd. Maar het staat echter niet altijd in de strafwet ingeschreven (McFarquhar & Moore, 2011, p. 73). Hieronder valt een breed gamma aan activiteiten die de meerderheid van de maatschappij ziet als excentriek, gevaarlijk, vervelend, bizar, vreemd, grof, afschuwelijk, etc. (Hagan, 2013, p. 3).

In deze masterproef wordt onder *deviant gedrag* verstaan:

Gedragingen die de maatschappelijke norm van het toelaatbare overschrijden waarbij deze niet noodzakelijk in de strafwet worden beschreven.

Antisociaal gedrag

Antisociaal gedrag wordt door van Dale (2008-2014) gedefinieerd als *tegen de (bestaande) samenleving gerichte handelingen*. Als we de definitie in het recht gaan zoeken, bekomen we een breed concept waaronder een grote variatie aan gedragingen vallen gaande van lichte overlast tot zware misdaden. Het wordt in de *Crime and Disorder Act 1998* gedefinieerd als *'acting in a manner that caused or is likely to cause harassment, alarm of distress to one or more persons not of the same household'*. Bij kinderen en adolescenten wordt het gezien als gedragingen zoals stelen, liegen, weglopen, spijbelen en vechten (Stol & van Wijk, 2008, p. 281). Een gedragspatroon als dit wordt gezien als pre-delinquente overlast. Dit concept wordt gelinkt aan de antisociale persoonlijkheidsstoornis die gezien wordt als een voorspeller van criminaliteit (McLaughlin & Muncie, 2013).

Volgens het Nederlands Studiecentrum Criminaliteit en Rechtshandhaving (NSCR) wordt antisociaal gedrag gekenmerkt door norm overschrijdende agressie in allerlei vormen, zowel direct als indirect, en zowel fysiek als verbaal.

De term antisociaal wordt geassocieerd met een gerichtheid tegen anderen. De suggestie wordt gewekt dat er een verband is met een agressieve neiging of persoonlijkheidstrek door het etiket antisociale persoonlijkheidsstoornis voor iemand die voortdurend een patroon van antisociaal gedrag vertoont (de Vente & Michon, 1998).

In deze masterproef wordt onder het concept *antisociaal gedrag* verstaan:

Alle gedragingen die als deviant kunnen gezien worden, deze kunnen direct of indirect gericht zijn tegen personen, dieren of voorwerpen. Ze zijn zowel instrumenteel als reactief.

Neurocriminologie

Neurocriminologie wordt door Adrian Raine omschreven als onderzoek naar *'the neural basis to crime, which involves the application of the principles and techniques of neuroscience to understand the origins of antisocial behavior'* (Raine, 2013). van Dale definieert neurowetenschappen als de verzamelnaam voor de wetenschappelijke disciplines die het centrale zenuwstelsel als object hebben. Neuropsychologie wordt dan omschreven als de tak van de psychologie die zich bezighoudt met de relatie tussen zenuwstelsel en psychische processen (Dikke Van Dale Online, 2008-2014).

Naar analogie van deze definities wordt in deze masterproef *neurocriminologie* omschreven als:

De tak van de criminologie die zoekt naar de neurologische basis van criminaliteit, hierbij worden de principes en technieken van de neurowetenschappen toegepast om de oorsprong van antisociaal gedrag te begrijpen.

Neurotransmitter

Een **neurotransmitter** is de stof die in de synaps de elektrische prikkels tussen zenuwcellen onderling en zenuwcellen en spieren overdraagt (Dikke Van Dale Online, 2008-2014). Neurotransmitters worden gezien als de (chemische) boodschappers van de hersenen. Ze brengen informatie over van de ene zenuwcel of neuron naar de andere, waar de boodschap dan wordt verwerkt (Brown, Esbensen, & Geis, 2012, p. 250).

In deze masterproef worden *neurotransmitters* gezien als:

De chemische stoffen die verantwoordelijk zijn voor het overbrengen van informatie tussen zenuwcellen.

Agressie en agressief gedrag

Menselijke agressie, agressief gedrag, is een complex fenomeen. DSM-IV (2012) definieert het als *'gedrag dat wordt aangegeven door onverschilligheid voor een ander persoon of eigendom, zoals crimineel gedrag, oneerlijkheid of misbruik'*.

Weinshenker & Siegel (2002) zien agressie als een reeks bewuste acties die leiden tot schade, letsel, of vernietiging van een ander organisme. Het is de meest voorkomende factor bij het plegen van geweldsdelicten. Behalve de directe oorzaak van lichamelijk letsel, zorgt agressief gedrag ook voor langdurig emotioneel nadeel bij haar slachtoffers (Umukoro, Aladeokin, & Eduviere, 2013). Vormen van agressie zijn zeer divers, variërend van verbale beelden, en eindigend met fysiek geweld (Vetulani, 2013).

In deze masterproef worden *agressie* en *agressief gedrag* gezien als:

Intentioneel gedrag dat leidt tot schade aan een ander individu of een object.

2. Inleidend conceptueel kader

2.1 De term 'criminologie'

De studie van criminaliteit kreeg de naam 'criminologie' pas aan het einde van de negentiende eeuw. Het zoeken naar de oorzaken van criminaliteit is van bij het begin een groot doel geweest. Vanuit drie invalshoeken zijn verschillende etiologische theorieën relatief onafhankelijk van elkaar beginnen ontwikkelen. Zo was er het klassieke denken dat crimineel gedrag beschreef als de uitkomst van een kosten-batenanalyse gemaakt door een rationele dader. Daarnaast werden onder invloed van de positivistische school van Cesare Lombroso (1835-1909) biologische theorieën geformuleerd die misdaad beschouwen als gevolg van evolutionaire fouten in de ontwikkeling van criminelen, waarbij het individu dus geen controle heeft. De opkomst van de biologische wetenschappen zorgde dan ook voor een grote 'boost' in de criminologie. De derde invalshoek bestudeerde eerder het ontstaan van het recht en hoe de strafwet werd gehandhaafd (Vold, Bernard, & Snipes, 1998).

In 1924 definieerde Edwin Sutherland (1883-1950) de **criminologie** als volgt:

'The body of knowledge regarding crime as a social phenomenon that includes within its scope the process of making laws, of breaking laws, and of reacting toward the breaking of laws.' (University of Pennsylvania)

De criminologie wordt door hem dus gezien als de wetenschap die zich bezighoudt met:

- het tot stand komen van regels en wetten, waarin specifieke gedragingen strafbaar worden gesteld;
- de vraag wie overtredingen en misdrijven pleegt, hoe zij dit doen en waarom zij dit doen;
- de reacties daarop door overheid en bevolking en de wetenschap die over dit alles theorieën formuleert.

(Bovenkerk & Leuw, 2007)

De inzichten van de biologische criminologie gaan hoofdzakelijk bijdragen tot kennisvermeerdering van twee aspecten van deze definitie: de oorzaken van criminaliteit of etiologie en de inzichten over de mogelijke reacties op criminaliteit.

2.2 Criminologie als 'wetenschap'

Charles Darwins (1809-1882) boeken *On the origin of species* (1859) en *The descent of man* (1871) zetten de intellectuele toon voor criminologie als wetenschap, waarvan de oorsprong wordt gesitueerd bij Lombroso op het einde van de negentiende eeuw. Met zijn criminologische antropologie werden de oorzaken voor het plegen van misdrijven binnen het individu gezocht. De gevangenen gaven de sociale wetenschappers daarbij het laboratorium om door middel van de positivistische methode criminelen te bestuderen. De crimineel zou immers uiterlijke kenmerken vertonen die te vergelijken zijn met deze van de primitieve mens.

2.3 Vermijden van de biologie

Tot in het begin van de twintigste eeuw waren de biologische theorieën dominant binnen de criminologie. Deze werden echter misbruikt wat leidde tot gruwelijke excessen in de geschiedenis. Zo werden onder invloed van de eugeneticabeweging begin twintigste eeuw in de Verenigde Staten en Nazi-Duitsland sterilisaties uitgevoerd om de voortplanting van 'minderwaardigen' tegen te gaan. Men beoogde hiermee bedreigingen voor het 'superieure' ras uit de populatie te halen en op deze manier tot rasverbetering te komen op basis van biologische kenmerken. Na de Tweede Wereldoorlog werden biologische theorieën geassocieerd met deze gruwelijkheden. Het biologisch perspectief werd dan ook enige tijd verlaten waarbij men zich meer ging richten op de sociologische invalshoeken. Deze donkere pagina in de geschiedenis zou er toch niet voor mogen zorgen dat er wordt gestopt met zoeken naar oorzaken van criminaliteit, volgens welke stroming dan ook. We moeten leren uit de fouten die gebeurd zijn in het verleden. Deze dragen immers bij tot de kennis van de toekomst.

2.4 Kritieken op de biologische criminologie

De kritieken op de biologische stroming in de criminologie komen telkens terug en werden ook al meerdere keren beantwoord.

Zo wordt er steeds gezegd dat biosociale theorieën deterministisch en sociaal gevaarlijk zijn. Hiermee wordt bedoeld dat gedrag rechtstreeks bepaald wordt door genetische programmering zonder enige invloed van de omgeving. Dit is een achterhaalde kritiek, elke zichzelf respecterende sociale wetenschapper houdt rekening met zowel sociale als biologische factoren. Voor de sociale gevaarlijkheid kan beargumenteerd worden dat sociale rechtvaardigheid een morele verplichting is, ongeacht wat de wetenschap zegt over de ongelijkheid in de samenleving (Walsh, 2009, pp. 8-9). Zo verklaarde Bryan Vila dat *'biological findings can be used for racist or eugenic ends only if we allow perpetuation of the ignorance that underpins these arguments.'* (1994, p. 329) Het is enkel door kritisch en objectief te blijven onderzoeken dat we onwetendheid uit de wereld halen en zo de racistische interpretaties van biologische verklaringen geen kans geven.

Er wordt eveneens gesteld dat, aangezien criminaliteit een sociale constructie is, er geen genetische basis kan zijn. Er kunnen inderdaad geen genen zijn voor criminaliteit, maar ze kunnen wel invloed hebben op specifieke kenmerken zoals zelfcontrole, schaamte, schuld, angst, etc. Deze verhogen de kans om, onder invloed van bepaalde milieus, crimineel gedrag te stellen. Een tweede argument is dat alles kan worden gezien als sociaal geconstrueerd. Criminaliteit is sociaal geconstrueerd in die zin dat alleen bepaalde gedragingen in de strafwet staan ingeschreven, maar deze gedragingen hebben zeker ook een realiteit buiten hun benoeming als misdrijf. Er zijn immers universeel benoemde misdrijven die de kern van het menselijk leven aantasten en die fysiologische reacties (wraakgevoelens, woede, depressie, hooploosheid, etc.) uitlokken bij slachtoffers en dit in alle culturen.

De universele misdrijven veroorzaken deze emotionele reacties omdat ze onze voortplanting en overleving in de weg staan. Op deze manier worden mensen gemotiveerd om dit gedrag te voorkomen en te bestraffen als het wel voorkomt (Walsh, 2009, pp. 9-10).

De discussie over hoe het mogelijk is dat een politiek, sociaal bepaald fenomeen als criminaliteit een biologische oorzaak kan hebben, zal verder in deze masterproef vermeden worden, aangezien er immers wordt uitgegaan van een breder concept dan criminaliteit of crimineel gedrag, namelijk antisociaal gedrag. Hieronder vallen natuurlijk ook gedragingen die in de strafwet staan, maar daar ligt de focus niet op. Het bestempelen van gedrag als crimineel is immers afhankelijk van tijd en ruimte. Indien de strafwet zou worden afgeschaft, blijft de biologische criminologie overeind, want het feit dat een bepaald gedrag in de strafwet staat of niet, voegt niets toe aan de biologische oorzaken van dit gedrag.

De biologische criminologie gaat immers op zoek naar de oorzaken van de oorzaken van antisociaal gedrag. Welke mechanismen zorgen ervoor dat een persoon overgaat tot antisociaal gedrag? Het kiezen voor crimineel gedrag als alternatief en weten dat dit gedrag een afkeurende reactie uitlokt van de samenleving wordt niet alleen bepaald door biologische factoren. De omgevingsfactoren mogen immers niet vergeten worden.

Een ander argument om geen biologische oorzaken te zoeken voor criminaliteit is dat, als het biologisch van aard wordt beschouwd, er niet meer zal geïnvesteerd worden in sociale verbetering en behandeling. Er zijn reeds farmacologische behandelingen die reeds hun vruchten hebben afgeworpen, maar deze zijn steeds in combinatie met psychosociale begeleiding (Walsh, 2009, pp. 10-11).

Criminaliteit kan geen biologische basis hebben, want criminaliteitscijfers veranderen snel terwijl veranderingen in het genotype meerdere generaties vereisen. Deze kritiek verwacht echter het onderscheid tussen de prevalentie van crimineel gedrag in een populatie en de individuele neiging van mensen om crimineel gedrag te stellen. Het staat vast dat fluctuerende misdaadcijfers een weerspiegeling zijn van sociale, economische en politieke veranderingen die inwerken op constante genotypen. Het zijn echter de omgevingsfactoren die de individuele drempel verlagen of verhogen voor het stellen van crimineel gedrag. Het is hierbij dat individuele factoren een rol spelen. Zo gaan sommige mensen crimineel gedrag vertonen in de meest goedaardige omgevingen, terwijl anderen in de meest criminogene omgevingen geen deviant gedrag gaan vertonen. De biosociale criminologie draagt dan ook bij tot de verklaring waarom mensen verschillen in hun neiging om strafbare feiten te plegen in vergelijkbare omgevingen, alsook het verklaren van persoon-omgeving interacties (Walsh, 2009, pp. 11-13).

Volgens Adrian Raine bestaat de uitdaging van de neurocriminologie erin de inwerking van genetica en omgeving te ontrafelen. *'Hoe is de omgeving in staat genexpressie te beïnvloeden?'* (van Dierendonck, 2012)

2.5 De hedendaagse biosociale criminologie

Sinds de jaren '70 zijn er weer onderzoeken naar de biologische kwetsbaarheidsfactoren die gerelateerd zijn aan geweld en het vertonen van antisociaal gedrag. Door meer onderzoek te doen naar de erfelijke kwetsbaarheid wil men voorspellingen doen over de problematische gedragspatronen die aanleiding geven tot crimineel gedrag.

'Zo richt de discussie over erfelijkheid van gedrag zich niet meer op de vraag of een bepaalde eigenschap genetisch bepaald is of aangeleerd tijdens de jeugd. Veeleer gaat de vraag over de mate waarin een bepaalde eigenschap genetisch en omgevingsbepaald is.' (Pauwels, 2012, p. 240)

De evoluties in de wetenschappen en technologie zorgden voor het herzien van biologische oorzaken van crimineel gedrag. De nieuwe biologische verklaringen waren minder deterministisch en het besef was immers stilaan doorgedrongen dat er steeds een wisselwerking zal zijn tussen omgevingsfactoren en biologische factoren. Het *nature-nurture debat* werd verlaten en een biosociaal standpunt werd ingenomen.

In *Shah and Roth's review* (1974) over het criminologisch nature-nurture debat worden verschillende oorzaken voor criminaliteit uit onderzoeken naar voor gebracht waaronder ook biochemische effecten, hersenschade en hormonale problemen. De moderne biologische theorieën, biosociale theorieën genoemd, zoeken naar zowel genetische als omgevingsfactoren. De interactie tussen deze factoren wordt sinds de jaren '70 aanvaard.

2.6 De geïntegreerde multidisciplinaire criminologische wetenschap

Wetenschappelijke kennis baant zich steeds een weg naar politiek en beleid. Het is dan ook noodzakelijk dat beleidsmakers een zo breed mogelijk beeld hebben van de kennis die aanwezig is in de wetenschappelijke disciplines. Wetenschap is immers niet los te zien van de politieke, sociale en economische context waarin geleefd wordt. De criminologie probeert dan ook elk aspect van de samenleving te bestuderen vanuit een multidisciplinair perspectief.

Diegenen die biologische variabelen gebruiken, beschouwen zichzelf niet meer als bio-criminologen of criminele antropologen. De meest voorkomende identiteiten zijn biosociale, bio-psychologische, socio-biologische of psycho-biologische criminologen. Er wordt ook meer gebruikgemaakt van interdisciplinaire theorieën als uitgangspunt (Brown, Esbensen, & Geis, 2012).

De hedendaagse biosociale criminologie is er dan ook van overtuigd dat antisociaal gedrag het resultaat is van een combinatie van biologische, psychologische en sociologische risicofactoren waarbij biologische risicofactoren genen, hersenstructuur en neurotransmitters omvatten. Psychologische risicofactoren verwijzen dan naar cognitieve processen en attitudes die leiden tot het vertonen van antisociaal gedrag. Hieronder vallen neuropsychologische factoren, antisociale attitudes en geestesstoornissen.

2.7 De biologische 'mensenrechten'

Ondanks de nieuwe ontwikkelingen wordt er echter weinig gesproken over hun toepassingen in de samenleving. Er zijn wel reeds 'veiligheidsmaatregelen' ingebouwd zodat we niet terugvallen in oude misbruiken (vb.: Europees Hof voor de Rechten van de Mens, Amnesty International, ethische commissies, etc.). Het biosociale karakter van de hedendaagse biologische criminaliteitstheorieën is niet vrij van risico's. Naarmate men een beter beeld heeft van de oorzaken zal men mensen trachten te 'genezen', want dit is toch het ultieme doel: de oorzaken van criminaliteit ontdekken zodat deze kunnen bestreden worden, om op die manier de criminaliteit in de samenleving te verminderen (Vold, Bernard, & Snipes, 1998).

Het tweede aandachtspunt in deze masterproef is dan ook de toepasbaarheid van de bevindingen uit hedendaags neurocriminologisch onderzoek in de behandeling van personen met een kritische kijk op de noodzakelijke kanttekeningen en mogelijke valkuilen.

3. Historisch kader

Omdat het verleden steeds inzichten geeft in de toekomst is het noodzakelijk dat bij een bespreking van het neurocriminologisch onderzoek ook een overzicht wordt gegeven van het historisch ontstaan van de biologische stroming binnen de criminologie. Dit inleidende historisch overzicht wil geenszins exhaustief zijn. Het doel is louter aan tonen dat de interesse voor de hersenen en hun relatie met crimineel gedrag reeds lange tijd leeft. Veel van de ideeën en theorieën zijn dan ook achterhaald en ontkracht en moeten gezien worden als pseudowetenschappen die opgebouwd werden onder technologiearme omstandigheden.

3.1 Positivistische methode

Crimineel antropologen maakten als één van de eersten gebruik van de positivistische methode waarbij ze de oorzaken van crimineel gedrag trachtten te identificeren via observatie en empirische bevindingen. Ze geloofden immers dat crimineel gedrag bepaald werd door fysieke wetten, waarbij de vrije wil volledig werd ontkend. Ze onderscheidden criminelen van niet-criminelen door middel van lichaamsbouw, schedelvorm, etc.

Hierbij kwam de positivistische methode helemaal tot zijn recht. Zo ging men de wetenschappelijke methode gebruiken om de biologische, sociale en psychologische kenmerken van een persoon te bestuderen.

Auguste Comte (1798-1857) kwam tot deze filosofische stroming van het positivisme in zijn boek *A System of Positive Polity* in 1851. Hij wilde het empirisch onderzoek gebruiken om de samenleving te bestuderen.

In feite is de verschuiving naar het positivistisch paradigma van veel groter belang geweest in de geschiedenis dan welke theorie dan ook die in dit wetenschapsdenken is ontstaan. Het positivisme maakte gebruik van biologische variabelen om criminaliteit te verklaren in termen van specifieke biologische opmaak van de groep die criminaliteit pleegde. Later kwamen daar psychologische variabelen bij, maar uiteindelijk werd het positivisme in de twintigste eeuw gedomineerd door sociale factoren waarbij twee varianten ontstonden: het individueel positivisme en het sociaal positivisme (Burke, 2009).

Het positivisme nam dus verschillende vormen aan. Zo waren onderzoekers uit verschillende disciplines het dan ook oneens over de variabelen die criminaliteit kunnen verklaren. Zo onderscheiden we biologische, psychologische en sociologische stromingen.

Volgens het positivisme kan kennis enkel worden opgedaan door observatie en ervaring. Enkel het gebruik van de wetenschappelijke methode kan antwoorden geven op criminologische vragen. Vanuit empirische dataverzameling verschuift de focus van de misdaad naar de crimineel, van de daad naar de persoon van de dader.

Dit staat in tegenstelling met de klassieke criminologen die geen onderscheid zagen tussen criminelen en niet-criminelen, er werd immers uitgegaan van de vrije wil en de kosten-batenanalyse van een situatie. Het waren de verschillen in de strafsystemen die belangrijk werden geacht.

Kenmerkend voor het positivisme zijn de beleidsimplicaties, het bestraffen van crimineel gedrag wordt gezien als nutteloos. Het wordt immers veroorzaakt door niet-controleerbare factoren. In plaats daarvan wordt gekozen om het medisch model te volgen. Wanneer de oorzaak is gevonden, is een remedie binnen bereik. Dit concept wordt dan ook gebruikt om grotere interventies in het leven van mensen te rechtvaardigen. Dit leidt wel tot het stellen van morele en politieke vragen over de grenzen van de interventies die als doel hebben mensen te rehabiliteren.

Een tweede kenmerkend element is de assumptie dat individuele verschillen geworteld zijn in factoren die oncontroleerbaar zijn voor individuen. De crimineel is dus gedetermineerd, het gedrag van een persoon is afhankelijk van biologische en sociale factoren.

3.2 Frenologie

Frenologie is de wetenschap die stelt dat de hersenen uit verschillende organen bestaan, waarvan elk verantwoordelijk is voor bepaalde mentale functies. De verschillende organen veroorzaken vervormingen van de hersenen en die worden weerspiegeld in de structuur van de schedel. Door het bestuderen van de hersenpan werden de psychologische sterktes en zwaktes van een persoon geanalyseerd (Thienpont, 2005).

Biologische verklaringen voor criminaliteit verschenen reeds sinds de zeventiende eeuw. In de jaren 1760 was er Johan Caspar Lavater (1741-1801) die beweerde een relatie te hebben ontdekt tussen gedrag en het gelaat. Deze leer werd de fysionomie genoemd (Rafter N. , 2008).

In 1810 was er Franz Joseph Gall (1758-1828) die een zesdelig werk schreef over frenologie. Hij heeft deze term echter nooit gebruikt, maar sprak over '*Schädellehre*' en '*fysiologie van het brein*'. Samen met Johann Gaspar Spurzheim (1776-1832) verspreidde en breidde hij het gedachtegoed ervan uit. Volgens Gall was crimineel gedrag geworteld in een bepaald deel van de hersenen (Simpson, 2005).

3.3 De Italiaans antropologische school

Cesare Lombroso

In een analyse van de biologische criminologie kan Cesare Lombroso met zijn boek *l'Uomo Delinquent* van 1876 niet ontbreken. Dit boek zorgde immers voor een breuk in het denken over misdaad door niet de daad zelf te bestuderen zoals in de klassieke rechtsleer. Deze ging uit van de rationele mens die een kosten-batenanalyse maakt bij het handelen. Lombroso nam daarentegen de misdadiger zelf als uitgangspunt waarbij hij gedrag beschouwde als gedetermineerd door, voor het individu, oncontroleerbare factoren. Criminelen verschillen dan ook van 'normale' personen.

Een studie van de afwijkende pathologische toestand van een crimineel moest een typologie van criminelen aanreiken waarin de verschillen geïdentificeerd en gecatalogiseerd waren.

Lombroso legde zich vooral toe op de antropometrie waarbij afmetingen en verhoudingen van het hele lichaam werden bestudeerd. Hij zag *'de geboren crimineel' als een hedendaagse herverschijning van de primitieve mens, die op een deterministische wijze naar crimineel gedrag werd gedreven.'* (Pauwels, 2012, p. 227)

Om dit te verklaren gebruikte hij het door Darwin gesignaleerde fenomeen van atavisme, waarbij kenmerken na enkele generaties terug verschijnen bij een afstammeling. Volgens hem waren criminelen erfelijke mislukkingen. Enrico Ferri (1856-1929) en Rafael Garofalo (1852-1934), Lombroso's belangrijkste volgelingen, richtten samen met hem de positivistische school voor criminologie op.

Na veel kritiek onder invloed van Ferri stapte Lombroso af van het idee dat alle criminelen geboren waren om crimineel te worden. Hij paste zijn theorie aan en voegde categorieën toe.

De eerste klasse waren de geboren criminelen die werden omschreven als atavistisch. Deze criminele personen bevinden zich in een vroeger en primitiever stadium van de menselijke ontwikkeling (Vold, Bernard, & Snipes, 1998). Als recidivist waren de geboren criminelen verantwoordelijk voor de zwaarste delicten. Lombroso beschouwde hen als de gevaarlijkste groep die daarenboven niet kon worden bijgestuurd.

De tweede klasse bestond uit de criminelen die misdrijven pleegden in een vlaag van emotionaliteit, anders gezegd de passiemisdrijven.

De derde categorie waren de krankzinnige criminelen. Dit waren mensen met onderontwikkelde hersenen waardoor ze geen onderscheid konden maken tussen goed en slecht.

Als laatste waren er de occasionele criminelen. Daarbij onderscheidde hij vier subtypes:

- Diegenen die van nature zwak waren en gemakkelijk beïnvloed werden door anderen;
- Diegenen die leden aan epilepsie;
- De gewoontemisdadigers;
- Diegenen die misdrijven pleegden zonder ervan weet te hebben.

(Lanier & Henry, 2004, p. 105)

Hoewel zijn belangrijkste ideeën werden ontkracht en zijn onderzoek methodologisch ondeugdelijk bleek te zijn, werd de zoektocht naar de biologische oorzaak van criminaliteit geïnspireerd door zijn werk (Akers & Sellers, 2004).

De leerlingen van Lombroso

Ferri's verklaring voor criminaliteit was meer zoals deze van de eclecticische bio-sociale school. Individuele factoren waren de belangrijkste, maar fysieke en sociale factoren werkten er wel op in. Hij zag reeds in dat officiële criminele statistieken te-kort-schoten in het beschrijven van criminaliteit. Er werd immers geen rekening gehouden met sociale factoren (Brown, Esbensen, & Geis, 2012, pp. 223-224).

Volgens Ferri was het zinloos om daders te straffen. Hij gaf de voorkeur aan preventie door middel van alternatieven zoals hygiënische maatregelen, therapeutische interventies en operaties om de oorzaken van criminaliteit te verwijderen uit de samenleving om die te beschermen (Rafter N. H., 2009, pp. 295-296).

Garofalo was een sterke aanhanger van het sociaal darwinisme. Volgens hem was criminaliteit geworteld in een biologische fout die ervoor zorgde dat men geen moreel en altruïstisch gevoel voor anderen had. Net als Ferri was hij een voorstander van het verwijderen van de niet-aangepasten uit de samenleving. Beiden werden ze aanhangers van het fascistische regime van Mussolini (1883-1945) (Brown, Esbensen, & Geis, 2012, p. 225).

Earnest Hooton

Earnest Albert Hooton (1887-1954) legde verbanden tussen raciale kenmerken en criminaliteit. In *The American criminal: an antropological study* (1939) stelde hij dat de oorzaak van criminaliteit de fysieke onderontwikkeling is, veroorzaakt door erfelijke componenten. Zijn oplossing was het elimineren van onderontwikkelden uit de samenleving. Zijn bevindingen werden achteraf weliswaar onderuitgehaald maar hij stimuleerde de fysiologische antropologie wel sterk (Brown, Esbensen, & Geis, 2012).

3.4 De Franse milieuschool

Op het tweede congres (1889) van de criminele antropologie werd een '*Franse school*' gevormd rond Alexandre Lacassagne (1843-1924), die zich afzette tegen de '*Italiaanse school*' van Lombroso. Ze wezen meer op de rol van de sociale omstandigheden van de lagere arbeidersklasse. '*De aanhangers van de milieurichting ontleenden voor hun inzichten veel aan de onderzoeken van Quetelet en andere statistici over de regelmaat in het patroon van criminaliteit.*' (Kolthoff, 2011)

Beiden lagen in feite niet ver uit elkaar. De Franse school wees immers ook op het overerven van verworven eigenschappen zoals alcoholisme.

De kritiek op het determinisme en het feit dat criminaliteit meer verspreid was dan afwijkingen, deden beide scholen de das om (Pauwels, 2012).

3.5 De biosomatische theorieën

Ernst Kretschmer (1888-1964) en William Sheldon (1898-1977) gebruikten een biosomatische benadering om misdaad te verklaren. Hierbij werd iemands karakter en gedrag gelinkt aan de vorm en bouw van zijn lichaam.

Sheldon maakte een onderscheid tussen drie types van mensen (endomorf, mesomorf en ectomorf). Een persoon had elementen van alle drie de types en dit werd uitgedrukt op een schaal van één tot zeven voor elk type lichaam. Delinquenten zouden hoofdzakelijk van het mesomorfe type zijn (Brown, Esbensen, & Geis, 2012).

Verder onderzoek door Sheldon (1896-1980) en Eleanor (1898-1972) Glueck over somatische types, wees uit dat mesomorfie geassocieerd was met een hoge graad van verwaarlozing en emotionele instabiliteit. Ze concludeerden dat delinquent gedrag veroorzaakt werd door een combinatie van biologische en psychologische factoren en door omgevingsfactoren.

Door hun onderzoek waren ze ervan overtuigd dat er geen delinquente persoonlijkheid bestond onder mesomorfen of een ander type. Mesomorfen zijn echter wel beter uitgerust om een delinquent leven te leiden (Glueck & Glueck, 2001).

Juan Cortès en Florence Gatti probeerden informatie te leveren over waarom delinquenten dominant mesomorf zijn. Ze gaven een statistische associatie weer tussen hoge prestatiemotivatie en mesomorfie (Cortès & Gatti, 1972). Deze associatie was groter voor niet-delinquenten dan delinquenten, wat suggereerde dat andere factoren meespeelden (Brown, Esbensen, & Geis, 2012).

3.6 Het criminologisch labo in België

In België ontwikkelde de biocriminologie zich in de jaren tachtig van de negentiende eeuw aan de universiteit van Brussel met Adolphe Prins (1845-1919) en Paul Heger (1846-1925). Ze gaven hun interesse voor de opvattingen van Lombroso mee in hun colleges en in het kader van de *Cercle de Criminologie*. Op dit forum kwamen mensen die later een belangrijke rol zouden spelen in de discussie over de aanpak van misdaadproblemen en de herinrichting van de strafrechtbedeling voor het eerst in contact met deze ideeën (Fijnaut, 2014, pp. 469-470).

Heger maakte zijn opvattingen voor het eerst kenbaar in 1881 in een studie die hij publiceerde met zijn medewerker Jules Dallemagne over de criminologische kenmerken van de schedel van ter dood veroordeelde moordenaars. Hij beschouwde misdadigers als zieken.

In tegenstelling tot Heger profileerde Dallemagne zich meer als biocriminologisch onderzoeker waarbij hij de stelling verdedigde dat fysiologische factoren wel de grootste rol speelden in de veroorzaking van crimineel gedrag, maar dat milieufactoren niet mochten verwaarloosd worden (Wils, 2005, p. 273).

Prins ontwikkelde zich als beleidsvoerder waarbij hij de ontwikkelingen in de criminologie niet zag als een reden om het klassieke strafrecht af te schaffen, maar om het een nuttige maatschappelijke rol te geven.

Misdaad moest op preventieve manier vermeden worden door verbetering van huisvesting, nutsvoorzieningen, voeding, onderwijs en moraal. Hij was ervan overtuigd dat de strafrechtswetenschap een sociale wetenschap moest zijn, gebaseerd op antropologisch, geneeskundig en sociologisch onderzoek, met als uitgangspunt de theorie van het maatschappelijk verweer (Fijnaut, 2014, pp. 473-480).

Het was minister van Justitie Jules Lejeune (1828-1911) die het crimineel-politieke plan van Prins voor een deel concretiseerde. Op deze manier kon Louis Vervaeck (1872-1943), '*de Belgische Lombroso*', in 1910 onder toenmalig minister van Justitie Renkin (1862-1934) een laboratorium voor antropologie oprichten. Via onderzoek van gedetineerden werd een individueel regime bepaald. Dit idee ontleende hij van de bioantropologische criminologie (De Bont, 2001). Zijn idee bood de mogelijkheid om antropologisch onderzoek te doen op alle mogelijke categorieën van 'abnormalen'. Zijn systeem werd na de eerste wereldoorlog door minister van Justitie Emile Vandervelde (1866-1938) uitgebreid tot het gehele gevangeniswezen en werd in de jaren 1920 overgenomen in Duitsland en Oostenrijk (Fijnaut, 2014).

Op basis van zijn bevindingen in de gevangnissen creëerde Vervaeck een nieuwe misdadigersclassificatie. De invloed van erfelijkheid enerzijds en de sociale en morele omgeving anderzijds vormden de determinanten van de indeling.

- Bij 'accidentele en occasionele misdadigers' werd het milieu gezien als belangrijkste oorzaak.
 - Bij 'gewoontemisdadigers' en 'gedegenererde criminelen' was er een gecombineerde inmenging.
 - Bij 'morele gekken' en 'criminele krankzinnigen' was er enkel een erfelijke invloed.
- (De Bont, 2001)

3.7 De 'zwak' zaad theorie

Om erfelijkheid als een bron van crimineel gedrag te bewijzen werden er case studies gedaan over families van generaties van criminelen. Zo was er Robert Dugdales (1841-1883) *The Jukes* (1877) (Dugdale, 1970) en de *Kallikak Family* (1912) van Henry Goddard (1866-1957) (Goddard, 1931). Dit laatste onderzoek werd gezien als het bewijs dat de ware oorzaak van criminaliteit zwakzinnigheid is. De studie van families om de link tussen genetische eigenschappen en crimineel gedrag te beschrijven, of eugenetica, zag deviant gedrag binnen een familie als bewijs voor de genetische overerfbaarheid van criminaliteit. Er werd echter weinig aandacht besteed aan omgevingsinvloeden en andere factoren die tot deviantie of andere genetische karakteristieken leidden.

3.8 Double male-syndroom

In Engeland rezen in de late jaren 1950 speculaties over mannen met het XYY chromosoom. De hypothese was dat het 'supermale' of 'double male syndrome' ervoor zorgde dat mannen ongewoon groot werden, aan zware acne leden in de volwassenheid en gedetermineerd waren om agressief en geweldig gedrag te stellen.

Eerder onderzoek zoals van Jacobs, Brunton, Melville, Brittain and McClemon (1965) stelde dat er een groter deel van de XYY's gevonden werden in gevangenis, maar verder onderzoek wees dit af.

Door de zeldzaamheid van het syndroom is het moeilijk om studies op te zetten met een groot aantal subjecten. Onderzoek wees ook uit dat deze mannen minder agressie vertoonden in de gevangenis (Hagan, 2013, p. 138).

3.9 De zwarte bladzijde omgedraaid

De eugenetica en de onderzoeken uitgevoerd door onder meer Josef Mengele (1911-1979) in Nazi-Duitsland zorgden ervoor dat biologische verklaringen voor criminaliteit taboe werden. Men sloeg de weg in van de sociologische verklaringen voor criminaliteit. Maar in de jaren '70 doorbrak Wouter Buikhuisen het taboe op biologisch onderzoek door zijn poging een onderzoek op te zetten naar de hersenfuncties van misdadigers. Zo ging hij in tegen de consensus dat alle mensen perfect maakbaar waren (Raine, 2013).

Zo was er ook Sarnoff A. Mednick met zijn biosociale theorie die opgebouwd is rond de werking van het autonome zenuwstelsel. Bij mensen die op vroege leeftijd herhaaldelijk in contact komen met het strafrecht is dit duidelijk minder reactief dan bij een gemiddelde mens. Hij vond in verschillende studies dat een verstoord autonome hyporeactiviteit kan aanleiding geven tot antisociaal gedrag (Buikhuisen & Mednick, 1988).

3.10 De criminaliteitspsychologie

De theoretici uit de achttiende en negentiende eeuw verschilden sterk van mening over wat juist de interne oorzaken van criminaliteit waren. Er werd weinig onderscheid gemaakt tussen biologische en psychologische karakteristieken. Men ging immers uit van de veronderstelling dat de crimineel werd beïnvloed door zijn biologische bouw.

'In other words, the approach is quite interdisciplinary, although a number of biosocial models may not explicitly include psychological variables. This is due in part to researchers' uncertainty on whether psychological factors originate from biological or sociological forces.' (Brown, Esbensen, & Geis, 2012, p. 235)

Er is steeds sprake van een combinatie van factoren. Biologische en sociale factoren beïnvloeden de psychologische factoren en daardoor ook het gedrag. Om deze theoretische inleiding zo breed mogelijk te presenteren, is het dan ook noodzakelijk om enkele psychologische theorieën te bespreken die verband houden met antisociaal gedrag en criminaliteit. Deze theorieën hebben ervoor gezorgd dat het individu opnieuw het onderwerp van onderzoek bleef in relatie met antisociaal gedrag en criminaliteit.

In *Introduction to criminology* wordt er door Cullen and Agnew (2003) gewezen op twee types van psychologische theorieën in de criminologie: diegene die zich richten op karakteristieken⁴ en diegene die zich focussen op het leertheoretische perspectief. Ze richten zich dus op individuele ervaringen of op emotionele aanpassing, alsook op persoonlijkheidstrekken en types.

Psychometrie

Psychometrie probeert de psychologische en mentale verschillen tussen criminelen en niet-criminelen te meten. Dit is ontstaan uit het werk van Goddard, maar hedendaags onderzoek heeft tests ontwikkeld om mentale en psychologische verschillen te onderscheiden. Verschillende literatuur reviews (Schuessler en Cressey's (1953), Waldo en Dinitz (1967) en Tennebaum (1977)) zijn er echter nog niet in geslaagd om specifieke persoonlijkheidskarakteristieken te koppelen aan criminaliteit (Hagan, 2013, p. 143).

Het leerproces

Een andere manier om crimineel gedrag te verklaren is dat het te beschouwen is als het product van een leerproces. Er zijn verschillende principes die het leerproces onderbouwen, zoals de operante en klassieke conditionering, imitatie en modelleren.

Pavlov's hond is het beste voorbeeld van klassieke conditionering of leren door associatie, maar dit heeft weinig te maken met de ontwikkeling van crimineel gedrag.

Operante conditionering wordt relevanter beschouwd, dit is leren via *trial and error* zoals beschreven door Burrhus F. Skinner (1904-1990). Het komt voor wanneer vertoond gedrag wordt beloond. Deze beloning zorgt voor een stijging in de waarschijnlijkheid dat dit soort gedrag terug zal gesteld worden. Op deze manier kan antisociaal gedrag worden aangeleerd. Crimineel gedrag wordt verondersteld meer beïnvloed te worden door *social learning* of observatie van het gedrag van anderen (Pakes & Pakes, 2009, pp. 2-4).

Sigmund Freud

De persoon die zeker vermeld moet worden in het historisch overzicht van psychologische theorieën, ongeacht de focus van de theorieën, is Sigmund Freud (1853-1939). Als vader van de psychoanalyse werden - hoewel hij het onderwerp criminaliteit niet specifiek behandelde - zijn theorieën wel gebruikt om crimineel en antisociaal gedrag te verklaren.

Volgens Freud bestond de persoonlijkheid uit drie delen: id, Ego en Superego (Hagan, 2013, p. 143). Deze bepalen het gedrag van een individu. Het id bestaat uit instinctieve drijfveren die reeds aanwezig zijn vanaf de geboorte. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt tussen constructieve en destructieve instincten. Constructieve zijn meestal seksueel van aard, zoals het libido dat alle plezierige dingen in het leven omvat. Destructieve instincten verwijzen naar zaken zoals agressie, vernietiging en dood. Het ego is de moderator tussen de eisen van de instincten, het superego en de werkelijkheid.

⁴ traits

Het ego wordt gezien als de rede en het gezond verstand, terwijl het id verwijst naar passies. Er zijn geen conflicten in het id, maar in het ego worden de conflicten tussen de impulsen van de omgeving opgelost met behulp van het superego. Het superego wordt aanzien als het geweten dat evolueert door het leren van de beperkingen, zeden en waarden van de samenleving.

Het ego en het superego bevinden zich vooral in het onderbewuste. Het kost veel moeite voor mensen om hun onderbewuste te herkennen. Het onderbewuste komt naar boven in fantasieën en dromen. Tot het moment dat men bewust wordt van zijn onbewuste kan men irrationeel en destructief gedrag vertonen (Schram & Tibbetts, 2014, pp. 137-140).

Psychoanalytisch wordt criminaliteit verklaard vanuit een spanning tussen onbewuste verlangens of onderdrukte persoonlijkheidsproblemen (het id) en geïnternaliseerde sociale beperkingen (het superego) (Hagan, 2013, p. 143). Het psychodynamische systeem van het id brengt een energie voort die, wanneer ze niet wordt begeleid, naar de oppervlakte van het bewustzijn zal komen en zo zal leiden tot gedrag. Het ego en superego zorgen voor het nodige tegengewicht om het gedrag van een individu te blijven controleren. Wanneer het superego niet sterk genoeg is om de driften van het id in goede banen te leiden, zal het ego zijn functie niet naar behoren kunnen uitvoeren. Een individu zal zich bewust zijn van het risico op straf, maar toch plezier halen uit het crimineel gedrag en zo alle remmingen negeren (Jones, 2005, p. 401).

H.J. Eysenck

Hans Jürgen Eysenck (1916-1997) is waarschijnlijk de bekendste grondlegger van het moderne persoonlijkheidsonderzoek. Met zijn boek *Crime and Personality* (1964) stimuleerde hij het onderzoek naar specifieke persoonlijkheidskenmerken van criminelen. Ook zijn '*Personality Inventory*', waarmee men de persoonlijkheid van mensen meet, zorgde voor zijn algemene bekendheid.

De essentie van Eysencks theorie is dat sommige mensen geboren zijn met een corticaal autonoom zenuwstelsel waarvan het vermogen om geconditioneerd te worden door prikkels uit de omgeving zeer zwak is. De persoonlijkheid wordt beïnvloed door biologische en sociale factoren en bepaalt zo gedrag. De persoonlijkheid wordt gedetermineerd volgens drie categorieën van persoonlijkheidstrekken die telkens op een continuüm worden geplaatst:

- Neuroticisme
- Psychoticisme
- Extraversie-introversie

Het tweede element in zijn theorie is dat er een genetische basis is voor de persoonlijkheid, maar zijn theorie bevat ook het element van socialisatie (Jones, 2005, pp. 420-421). Hierbij worden elementen gebruikt van Skinner alsook van de klassieke criminologische school.

Schuld en geweten worden door hem gezien als louter geconditioneerde reflexen op pijn en plezier. Deze conditionering vindt plaats in de vroege kindertijd.

Hij associeert criminaliteit met extreme waarden op de drie persoonlijkheidsfactoren. Criminaliteit wordt hierbij gezien als het resultaat van de interactie tussen omgevingskenmerken en kenmerken van het centrale zenuwstelsel. Hij gelooft dus niet in de 'geboren crimineel' (Hagan, 2013, p. 144).

Wilson en Herrnstein

De constitutionele leertheorie van James Wilson (1931-2012) en Richard Herrnstein (1930-1994) integreert biologische kenmerken met *social learning* als verklarende model voor criminaliteit. '*...persoonlijkheidskenmerken, en dan vooral de onmogelijkheid om de gevolgen van het plegen van criminaliteit ernstig in te schatten, bepalen mee de keuze voor het plegen van criminaliteit.*' (Pauwels, 2012, p. 239)

Er wordt ook gewezen op intelligentie en *physiological arousal* als biologische kenmerken die bepalen hoe personen de kosten en baten van criminaliteit gaan inschatten. Lage intelligentie, samen met beperkte conditioneerbaarheid van *physiological arousal*, vormen belangrijke predispositie die tot persisterende criminaliteit leidt (Wilson & Herrnstein, 1985).

Gedragsstoornissen en persoonlijkheidsstoornissen

Afwijkend gedrag van jongeren onder de achttien jaar wordt als gedragsstoornis benoemd. Bij volwassenen spreken we van een persoonlijkheidsstoornis, bij jongeren is het mogelijk dat het gaat om tijdelijk gedrag. Kinderen met een gedragsstoornis hebben later wel een grotere kans op een antisociale persoonlijkheidsstoornis.

Verschillende gedragsstoornissen worden in verband gebracht met persisterende criminaliteit. De diagnostische criteria spreken dan ook over '*Een zich herhalend en aanhoudend gedragspatroon waarbij de grondrechten van anderen of belangrijke bij de leeftijd horende sociale normen of regels worden overtreden...*' (DSM-IV-TR: Aandachtstekortstoornissen en gedragsstoornissen, 2012)

Er is ook de antisociale persoonlijkheidsstoornis die gekenmerkt wordt door antisociaal gedrag, impulsiviteit en gebrek aan inlevingsvermogen. De antisociale persoonlijkheidsstoornis heeft veel kenmerken gemeen met psychopathie. Deze laatste is echter niet opgenomen in de DSM-IV-TR, maar wordt gediagnostiseerd met de PCL-R ontwikkeld door Robert Hare. Psychopathie blijkt een goede voorspeller te zijn van gewelddadig gedrag. Er is sterke comorbiditeit tussen de verschillende gedragsstoornissen (Hagan, 2013, p. 146).

Er is echter weinig gekend over de effectieve oorzaken van gedragsstoornissen, maar aanhangers van het biologisch perspectief wijzen op hun verklarende modellen die een link kunnen vormen met de verklaring van de samenhang tussen gedragsstoornissen en persisterend (gewelddadig) crimineel gedrag.

3.11 Biochemische factoren

De interesse in de chemische structuur van het lichaam kwam er met de identificatie van de stoffen die afgescheiden werden door de endocriene klieren, de hormonen. Max G. Schlapp en Edward H. Smith beweerden in hun boek *The new criminology* (1928) dat criminaliteit het resultaat was van een emotionele stoornis, veroorzaakt door hormonale instabiliteit. Ze gaven echter geen duidelijk bewijs. Ze gingen uit van de veronderstelling dat algemene bevindingen uit de biochemie rechtstreeks van toepassing zijn op crimineel gedrag.

Louis Berman bestudeerde eveneens deze relatie, maar op een meer wetenschappelijke wijze door biochemisch onderzoek uit te voeren op gevangenen. Hij ontdekte dat zij twee tot drie keer meer defecten en storingen van de endocriene klieren hadden dan andere mensen. Zijn bevindingen werden echter nooit bevestigd door ander onderzoek (Jones, 2005, p. 355). Door de onderzoeken naar hormonen had men ook aandacht voor andere chemische stoffen in het lichaam, zoals neurotransmitters.

4. Onderzoeksmethoden van de gedragsgenetica

Er zijn verschillende methoden uit de gedragsgenetica die uiterst belangrijk zijn geweest voor biosociale onderzoeken naar criminaliteit, gericht op het identificeren van genetische factoren van gedrag.

Genen bevatten alle informatie over de bouwstenen die nodig zijn om ons lichaam te construeren en te laten functioneren. Het is echter geen exact bouwplan waarbij bepaalde soorten genen bepaalde soorten hersenen bouwen, die op hun beurt bepaalde gedragingen produceren.

Een gen is enkel en alleen een stukje van het DNA dat de code vormt voor een aminozuur in een proteïneketen. Deze proteïnen hebben op hun beurt wel een invloed op ons gedrag, maar ze veroorzaken geen gedragingen. Ze stimuleren wel bepaalde gedragingen in specifieke situaties door voorkeuren in reacties op een omgeving te produceren. Alle cognitieve, gedragsmatige en persoonlijkheidstrekken zijn voor een deel erfelijk bepaald (Rutter, 2012).

Een belangrijk concept in de gedragsgenetica is erfelijkheid (h^2). Het staat voor het deel van de variantie in een fenotypisch kenmerk in eenzelfde populatie dat toe te schrijven is aan de genen. Het wordt uitgedrukt in een interval tussen 0,1 en 1,0. Het varieert tussen verschillende populaties en binnen eenzelfde populatie wanneer deze aan een verschillende omgeving onderhevig is (Karlson, 2013). Het is noodzakelijk enkele aandachtspunten weer te geven bij het concept van erfelijkheid. Zo plaatst erfelijkheid geen beperking op de beïnvloeding van het milieu op een kenmerk. Ook de ontleding van de variantie in genetische- en milieueffecten vertelt ons niet hoeveel van een kenmerk op individueel niveau door de genen is bepaald. Het vertelt ons alleen hoeveel van het verschil in een bepaald kenmerk of eigenschap van een populatie toe te schrijven is aan de genen en dit enkel voor een bepaald moment en voor een bepaalde populatie. Genen hebben dan ook meer of minder invloed, afhankelijk van de omgeving. Erfelijkheidscoëfficiënten zijn bijna altijd hoger in de meer bevoordeelde dan in kansarme milieus. Achtergestelde buurten onderdrukken de expressie van genen geassocieerd met prosociale kenmerken en bevorderen de expressie van genen geassocieerd met antisociale kenmerken, bevoorrechte buurten werken in tegengestelde richting (Walsh, 2009, pp. 29-36).

Tweelingen- en adoptiestudies

Francis Galton (1822-1911) was de eerste die wees op het belang van het gebruik van tweelingen in onderzoeken naar menselijke eigenschappen. Mensen zijn genetisch heterogeen en leven in verschillende milieus wat het moeilijker maakt om de variantie in menselijke eigenschappen netjes onder te verdelen in genetische en omgevingseffecten (Walsh, 2009, pp. 29-36). We kunnen daarenboven omgevingsinvloeden niet goed controleren, maar wel de genetische variabiliteit door middel van tweelingen- en adoptiestudies.

Op deze manier kunnen de effecten van de genen en het milieu van elkaar gescheiden worden (de Vente & Michon, 1998).

Om de genetische invloeden te onderscheiden van de omgevingsinvloeden gaan gedragsgenetische modellen genen randomiseren zodat milieueffecten kunnen worden bepaald en omgevingen randomiseren om zo genetische effecten te bepalen.

De methode van tweelingenonderzoek maakt gebruik van het feit dat monozygote tweelingen genetisch identiek zijn, de erfelijkheidscoëfficiënt is dus 1,0. Dizygote tweelingen delen de helft van hun genen, hun coëfficiënt van genetische verwantschap is dus 0,5 (Raine, 2002).

Tweelingenstudies gaan van de veronderstelling uit dat eeneiige tweelingen (monozygote) meer gemeenschappelijk gedrag hebben dan twee-eiige tweelingen (dizygote). De genetische en omgevingsfactoren worden bepaald door het vergelijken van correlaties voor een eigenschap tussen monozygote tweelingsparen en dizygote tweelingsparen van hetzelfde geslacht. De afwijkingen van de theoretisch verwachte correlaties geven dan de omgevingsinvloeden en de meetfouten weer (Brown, Esbensen, & Geis, 2012, pp. 243-246).

De tweede methode die in gedragsgenetica gebruikt wordt om genetische en omgevingsinvloeden te ontrafelen, is het adoptieonderzoek. Er wordt uitgegaan van de veronderstelling dat kinderen meer gelijk zijn op hun biologische ouders dan op hun adoptieouders. Deze methode laat toe om genen te randomiseren en op deze manier het effect van gelijke omgeving te bestuderen, maar ook om omgevingen te randomiseren en zo het effect van gelijke genen te bestuderen.

In het eerste geval moeten fenotypische overeenkomsten tussen niet verwante individuen die in hetzelfde gezin zijn opgevoed volledig bepaald zijn door hun gemeenschappelijke omgeving. In het tweede geval moeten alle gelijkenissen tussen genetisch verwante individuen opgevoed in verschillende gezinnen volledig bepaald zijn door hun gemeenschappelijke genen (de Vente & Michon, 1998).

Deze methode stelt ons ook in staat om de vergelijking te maken tussen adoptiekinderen en hun biologische ouders en adoptieouders. Deze onderzoeken tonen meestal dat opgevoed worden in een betere omgeving dan voorzien kan worden door de biologische ouders, een bevorderend effect heeft op de persoonlijkheid en cognitieve eigenschappen. Dit is te verwachten aangezien de meeste adoptieouders een hoger sociaal economische status (SES) hebben en kinderen adopteren uit gezinnen met een lager SES. Geadopteerde kinderen hebben echter meer gemeen met hun biologische ouders in bijna alle metingen van persoonlijkheid en cognitieve functies. Dit onderstreept het synergetisch effect van genen en omgeving (Walsh, 2009, pp. 35-36).

Maar er is ook kritiek op dit soort van onderzoek. Zo wordt de rol van genen vaak overschat, omdat tweelingen ook vaak meer gedeelde omgeving hebben dan andere broers en zussen. Uit onderzoek blijkt dat de unieke omgeving ook wel een rol speelt.

Bij adoptiestudies luidt de kritiek dat er sprake is van selectieve plaatsing. Zo wordt een kind immers gematcht met ouders die het best bij hem of haar zouden passen (Brown, Esbensen, & Geis, 2012, pp. 243-246).

Genlokalisatie door koppelings-en associatieonderzoek

Naast de tweelingen- en adoptiestudiemethode om erfelijkheid te bestuderen, is er ook de studie van moleculaire genetica waarbij het DNA van mensen wordt geanalyseerd. Het doel is om de moleculaire structuur en functies van de genen bloot te leggen.

Alle genen voor de fysieke en mentale structuren van het lichaam zijn aanwezig in ieder van ons. Het is het kwantitatieve verschil van fenotypische kenmerken dat ons uniek maakt en de basis is voor het berekenen van de erfelijke coëfficiënten. Kwantitatieve kenmerken zijn kenmerken die bestaan op een continuüm zoals lengte, gewicht, extraversie, intelligentie, etc. Kwalitatieve kenmerken zijn meestal alles of niets fenomenen zoals het immuunsysteem, kleur van de ogen, criminele neigingen, etc. (Baker, Bezdjian, & Raine, 2006). Kwantitatieve verschillen in genenproducten ontstaan voornamelijk door genetisch polymorfisme. Polymorfisme verwijst naar de verschillen in allelencombinaties of -lengte die voorkomen op dezelfde chromosomale loci in de populatie. Hierdoor verschillen alle mensen van elkaar hoewel we dezelfde genen hebben. Er wordt op zoek gegaan naar genen die kunnen gelinkt worden met een kwantitatief kenmerk met behulp van koppelings-en associatieanalyse (Walsh, 2009, pp. 45-50).

Koppelingsanalyse is een kwantitatieve methode die toelaat aan te tonen dat een kenmerk bepaald wordt door één enkele locus die in de nabijheid ligt van andere gekende loci op een genoom. Koppelingsanalyse bepaalt ook de afstand tussen die loci (Katholieke Universiteit Leuven, 2004). De gekende loci worden de genetische markers genoemd, het is een stukje van het DNA met een geïdentificeerde fysieke locatie op een chromosoom waardoor zijn overerving kan worden gevolgd (Definition of Linkage analysis, 2012). Elke locus kan gebruikt worden als genetische marker van zodra polymorfisme is vastgesteld ter hoogte van deze locus. Koppelingsanalyse kan dus bewijzen dat een kenmerk mendeliaans⁵ is en dat kenmerk op een genetische kaart van het genoom plaatsen. Hiervoor wordt gebruikgemaakt van families om te bepalen of twee genen gelinkt zijn wanneer ze van de ene generatie op de volgende worden overgedragen. Koppeling kan men namelijk definiëren als de neiging van allelen die dicht bij elkaar liggen op hetzelfde chromosoom om als een eenheid overgedragen te worden door de meiose⁶.

⁵ Genetische kenmerken die afhangen van één enkel gen (meer precies: locus) noemen wij mendeliaans.

⁶ (of reductiedeling) is een tweedelig delingsproces dat voortplantingscellen produceert.

Het gaat uit van het principe dat alle chromosomen in paren voorkomen. Elk paar bevat hetzelfde aantal genen in dezelfde volgorde, maar de sequentie kan verschillen. Men noemt deze sequentie varianten allelen⁷ (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2004).

Koppelingsanalyse begint dus vanaf het gedrag, de eigenschap of ziekte die onderzocht wordt en probeert een verband te leggen met een specifiek polymorfisme. Het is een top-down benadering, waarbij men begint met het identificeren van groepen met of zonder het gedrag, eigenschap of ziekte en vervolgens wordt gezocht naar de chromosomale locatie van marker allelen waarvan wordt gedacht dat ze aan de grondslag liggen van het gedrag, eigenschap of ziekte (Walsh, 2009, pp. 45-50).

De kritiek op deze methode is dat ze vrij moeilijk toe te passen is op niet-mendeliaanse kenmerken omdat er een precies genetisch model nodig is voor de wijze waarop het kenmerk overgeërfd wordt (recessief, dominant, etc.). De meeste kwantitatieve kenmerken zijn echter multifactorieel. Multifactoriële of complexe kenmerken hebben een genetische component en een component die door de omgeving bepaald kan worden. In tegenstelling tot de mendeliaanse kenmerken zijn er hier multiple loci die elk een bijdrage leveren aan het fenotype.

Loci die bijdragen tot een kwantitatief kenmerk noemen we '*quantitative trait loci*' (QTL). Het zijn dus stukken DNA die nauw verband houden met de variatie in kwantitatieve kenmerken van één of meerdere chromosomen (Katholieke Universiteit Leuven, 2004).

Associatie-analyse vertrekt van de veronderstelling dat individuen die een fenotype delen, voor de relevante loci dezelfde allelen vertonen. Voor elke locus wordt onderzocht of er allelen zijn die frequenter voorkomen bij individuen die het kenmerk vertonen dan bij de algemene populatie (Katholieke Universiteit Leuven, 2004). Associatie-studies hebben een bottom-up benadering, te beginnen met een gen waarvoor er aanwijzingen zijn van een link naar de eigenschap of het gedrag van interesse waarna er geprobeerd wordt een stevige associatie tussen de eigenschap of het gedrag en het gen vast te stellen. Elke ontdekte QTL mag dan een kleine effect-size hebben, maar meerdere QTL's kunnen geïdentificeerd en gecombineerd worden in een QTL-set als genetische risicofactoren, net als diverse omgevingsfactoren worden geaggregeerd tot milieu-risicofactoren (Walsh, 2009, pp. 45-50).

Een valkuil voor associatiestudies is stratificatie van de populatie. Stratificatie betekent dat de populatie bestaat uit genetisch verschillende subgroepen. Het is dan mogelijk dat bij toeval een bepaald allel en een specifiek fenotype frequenter voorkomen in één groep van de populatie zonder dat er een relevant verband is tussen beide. Zoals het fenotype 'eten met stokjes' en het allel A1 voor de HLA-locus, beide komen frequenter voor bij Aziaten, maar er is geen relevant verband voor de associatie (Katholieke Universiteit Leuven, 2004).

⁷ Een allel is een van de alternatieve vormen van een gen op een bepaald locus van het chromosoom.

Analysemethoden van het neurotransmissiesysteem

De neurale mechanismen die gedrag beïnvloeden zijn nog steeds niet volledig duidelijk, verschillende neurotransmitters zijn betrokken bij de ontwikkeling van *behavioral traits* of gedragseigenschappen zoals agressie, antisociaal gedrag, etc. ook concentraties van verschillende micro-elementen, vetten en andere organische en anorganische verbindingen dragen bij tot gedrag (Chichinadze, chichinadze, & Lazarashvili, 2011).

In deze masterproef bespreken we enkele neurotransmissiesystemen die volgens de literatuur betrokken zijn bij de vorming van agressief gedrag. Om de betrokkenheid van deze verschillende neurotransmissiesystemen bij de ontwikkeling van gedrag te onderzoeken, worden in onderzoeken verscheidene benaderingen gebruikt die afkomstig zijn van verschillende vakgebieden in de biologie en de psychiatrie. Ze maken gebruik van uiteenlopende methodieken waarbij drie basismethoden kunnen worden onderscheiden: de neurohistochemische methode, de farmacologische methode en de genetisch-biomoleculaire methode (Ferrari, Palanza, Parmigiani, de Almeida, & Miczek, 2005).

Met behulp van de neurohistochemische benadering worden specifieke analyse parameters zoals de concentratie van neurotransmitters, precursoren, metabolieten, transporters geëvalueerd. Het is reeds mogelijk om in *real-time in vivo* afgifte van neurotransmitters bij dieren weer te geven via microdialyse. Zo krijgen we metingen bij het initiëren, uitvoeren, beëindigen en recuperatie van een handeling (Ferrari, Palanza, Parmigiani, de Almeida, & Miczek, 2005).

De tweede methode wordt veel gebruikt omdat het onmiddellijk de neurotransmissie kan manipuleren in levende organismen door gebruik te maken van samengestelde stoffen die ontworpen zijn om in te werken op specifieke receptor subtypes of door beïnvloeding van de synthese of de transporter van de neurotransmitter. Deze farmacologische manipulaties worden steeds informatiever door de ontwikkeling van selectieve verbindingen en de mogelijkheid om deze in specifieke hersengebieden in te spuiten door middel van intracerebrale micro-injecties (Ferrari, Palanza, Parmigiani, de Almeida, & Miczek, 2005).

De genetische en biomoleculaire aanpak is zeer aantrekkelijk geworden met de introductie van geavanceerde genetische analyse en biomoleculaire manipulatie die invloed kan hebben op de expressie van specifieke hersen-eiwitten die betrokken zijn bij het neurotransmissie proces (Ferrari, Palanza, Parmigiani, de Almeida, & Miczek, 2005).

De belangrijkste beperking in de studie van gedrag is het gebrek aan geschikte diermodellen met voorspellende waarde van menselijk gedrag die inzicht kunnen verschaffen in de neurale mechanismen die aan de grondslag liggen van het gedrag, evenals nieuwe doelstellingen voor de therapeutische interventie (Blanchard & Blanchard, 2003).

Gezien de enorme verschillen in biologische en sociale structuur, is het onwaarschijnlijk dat agressie van mens en muis kunnen worden ingedeeld in homologe categorieën.

Het is echter duidelijk dat veel neurochemische systemen zoals het serotonerge systeem zijn geëvolueerd in muizen en mensen om soortspecifiek agressief gedrag te reguleren. Hoewel agressief gedrag voorkomt in verschillende contexten met verschillende gedragresultaten bij muis en mens, worden in beide soortgelijke neurochemische en neuroanatomische paden geactiveerd (Nelson & Trainor, 2007).

Deel 3: Methodologie

1. Onderzoeksmethode

Vanuit de doelstelling om de evolutie van de ideeën en perspectieven in de neurocriminologie weer te geven, is het opportuun om als onderzoekstrategie gebruik te maken van een bureauonderzoek, meer bepaald van een narratieve review. Hierbij wordt dus enkel gebruikgemaakt van door anderen geproduceerd materiaal.

1.1 Narratieve review

Een bureauonderzoek heeft drie kenmerken. Zo wordt enkel gebruikgemaakt van bestaand materiaal, in combinatie met reflectie. Er is dus geen direct contact met het onderzoeksobject. De gebruikte bronnen hebben dan ook meestal een andere doelstelling dan het onderzoek waarin ze gebruikt worden (Decorte, 2013, p. 193). Daarom is het belangrijk om de bronnen op een kritische wijze te onderzoeken. Op deze manier kunnen verschillen in de afbakening van begrippen en concepten worden opgemerkt.

Een review geeft een samenvatting van de stand van zaken in een bepaald vakgebied op basis van een uitgebreid literatuuronderzoek (Leids Universitair medisch centrum, 2013). Op deze wijze wordt een snel overzicht gegeven in een vakgebied of onderwerp. Op deze manier hebben narratieve reviews een belangrijke rol in het voortgezet onderwijs, omdat ze de lezer up-to-date kennis over een bepaald onderwerp of thema verschaffen (Rother, 2007).

Een narratieve review vat verschillende primaire studies samen van waaruit conclusies kunnen worden getrokken door de schrijver. Dit gebeurt vanuit een holistische interpretatie die voortkomt uit eigen ervaring met bestaande theorieën en modellen (Campbell Collaboration, 2001).

Het belangrijkste voordeel van deze onderzoeksstrategie is dat er op vrij korte tijd een groot aantal gegevens kan worden verzameld. Het is de bedoeling om zoveel mogelijk verschillend materiaal te bestuderen en op deze manier een overzicht te geven van de reeds bestaande inzichten op het vlak van de neurocriminologie, gericht op hersengebieden en het neurotransmittersysteem.

Een andere sterkte is het vatten van de diversiteit en pluralisme van de wetenschappelijke onderzoeksonderwerpen en de kans om met zelfkennis, reflectie en erkenning te spreken over fenomenen (Educational Research Review, 2011).

Het belangrijkste doel van het literatuuronderzoek in deze masterproef is dan ook het integreren van literatuur over een gemeenschappelijk onderwerp, namelijk de relatie tussen het disfunctioneren van de hersenen en crimineel gedrag.

Hierbij wordt steeds in het achterhoofd gehouden dat het onderzoeksdoeleinde van het verzamelde materiaal niet steeds overeenkomt met die van de masterproef.

De resultaten van een narratieve review zijn eerder van een kwalitatieve dan van een kwantitatieve aard. Als student criminologie is de vereiste medische achtergrond over de medische beeldvorming en standaardwaarden van lichaamsvariabelen immers niet aanwezig. Het onderzoeksmateriaal zal hoofdzakelijk literatuur zijn zoals boeken, artikels, verslagen, etc. Deze masterproef zal dus bestaan uit een literatuuronderzoek waarbij gebruikgemaakt wordt van kennisbronnen.

Bij het zoeken naar relevant materiaal voor een review is het noodzakelijk om gebruik te maken van meerdere bibliografische bestanden, databanken met lopend onderzoek en sneeuwballen waarbij bronnen worden gezocht in de literatuurlijsten van relevante artikels (Leids Universitair medisch centrum, 2013). Zo wordt er gebruikgemaakt van 'Web of Science', 'National center for biotechnology information', Aleph, Science Direct, etc.

1.2 Trefwoorden

Het vinden van de zoektermen gebeurt in feite tijdens het lezen van bronnen. Telkens als een nieuwe oorzaak van gewelddadig of antisociaal gedrag geassocieerd kan worden met een hersendeel of neurotransmitter, kan dit gebruikt worden om de zoektocht uit te breiden.

Zoals reeds vermeld werd ter voorbereiding het boek van Adrian Raine (2013) gelezen. Om te beginnen werden hieruit enkele trefwoorden gehaald: brain, neurocriminology, crime, antisocial behavior, aggression, violence, neuron, Serotonine, dopamine, etc.

De selectie van relevante teksten gebeurt vrij waardoor als nadeel kan worden aangehaald dat de zoektocht naar relevante artikels niet omschreven is en dus vatbaar is voor manipulatie. Het gevaar bestaat dan ook dat door het volgen van de belangrijkste auteurs, er een groot vertrouwen wordt ontwikkeld in de bestaande literatuur. Een kritische houding ten opzichte van de inhoud van het artikel, alsook de bronnen ervan, moet ons hiertegen wapenen.

Antisociale gedragingen zijn niet op te sommen in een exhaustieve lijst van handelingen, ze zijn een samenspel van allerlei factoren. Zo karakteriseert antisociaal gedrag in de DSM-IV verschillende aandoeningen bij kinderen en volwassenen met inbegrip van oppositioneel-opstandige gedragsstoornis (ODD) en gedragsstoornissen (CD) in de jeugd en antisociale persoonlijkheidsstoornis bij volwassenen (American Psychiatric Association (APA), 2000). Het antisociale fenotype omvat kenmerken zoals agressie, delinquent gedrag, psychopathie, geweld en criminaliteit (Baker, Jacobson, Raine, Lozano, & Bezdjian, 2007). Om de relatie tussen neurotransmissie en antisociaal gedrag en het antisociale fenotype te bestuderen hebben we getracht om terug te keren naar de basis van deze gedragingen, namelijk *'Welke handeling of gedrag passen niet in de huidige menselijke samenleving en worden dan ook als fundamenteel antisociaal bestempeld?'*

In deze masterproef werden vooral onderzoeken bestudeerd die de link tussen agressiviteit, gewelddadig gedrag en neurotransmissie belichtten.

1.3 Beperkingen

Met de reeds vermelde beperking in tijd van de in de masterproef opgenomen literatuur, vanaf 1990 tot 2014, wil deze narratieve review zeker geen exhaustieve samenvatting geven van de in deze periode geschreven bronnen. Deze masterproef wordt immers ook beperkt door de periode van één academiejaar waarin die afgewerkt dient te worden. Er wordt wel gestreefd naar een zo volledig mogelijke weergave van de recente theorieën en bevindingen.

Deel 4: Corpus

Het volgende deel van deze masterproef omvat de onderzoeksbevindingen over de relatie tussen het neurotransmissiesysteem en antisociaal gedrag. Het is opgebouwd in de volgorde waarin de verschillende onderzoeksvragen zijn gesteld.

Zo wordt eerst ingegaan op het proces van neurotransmissie en de verschillende noodzakelijke onderdelen ervan. Daarna wordt een selectie van neurotransmitters verder grondig ontleed en gelinkt aan agressief en antisociaal gedrag. Hierbij onderscheiden we het serotonerge en het dopaminerge systeem. Daarnaast worden de afbraakenzymen eveneens belicht.

Het volgende hoofdstuk bestaat uit de bevindingen omtrent de genetische lokalisatie en variatie van bovengenoemde neurotransmissiesystemen. We gaan ook in op de verschillende hersenstructuren die in verband zijn gebracht met de serotonerge en dopaminerge neurotransmissie. Om af te sluiten, wordt een kritische visie gegeven op de behandelingsmogelijkheden, waaronder de farmacologische middelen.

Gewelddadig en agressief antisociaal gedrag.

Geweld is één van de meest belastende problemen wereldwijd, met duizelingwekkende sociaal-economische gevolgen (Krug, Mercy, Dahlberg, & Zwi, 2002). Het is een belangrijke oorzaak van sterfte, ziekte en economische kosten voor de maatschappij. Dit grootschalig maatschappelijk probleem zorgt voor een belangrijk potentieel aan beleid gebaseerd overheidsingrijpen. De nood aan effectieve strategieën ter preventie van agressiviteit zorgde voor een impuls aan onderzoek gericht op het identificeren van de psycho-biologische oorzaken (Stetler, et al., 2014). Een opvallend kenmerk van agressie is zijn familiale concentratie. Er wordt geschat dat in een gemeenschap 10% van de gezinnen in die gemeenschap verantwoordelijk zijn voor meer dan 50% van de criminaliteit (Farrington, Jolliffe, Loeber, Stouthamer-Loeber, & Kalb, 2001). Gewelddadige en agressieve handelingen, die een groot deel uitmaken van antisociaal gedrag, worden geconstrueerd door een complex samenspel van genetisch-biologische en sociaal-ecologische factoren (Gottschalk & Ellis, 2010). Antisociaal gedrag is in grote mate te zien bij verschillende klinische populaties en is sterk geassocieerd met een negatieve levensweg gekenmerkt door gewelddadig crimineel gedrag en drugsmisbruik (APA, 2013; Liao, Hong, Shih, & Tsai, 2004).

Hoewel agressief gedrag schadelijk is voor de samenleving heeft het ook een nuttig defensief doel, namelijk zelfbehoud in levensbedreigende situaties (Siegel & Victoroff, 2009). Deze functie wordt onthuld tijdens stress en agonistische conflicten⁸ (Chichinadze, chichinadze, & Lazarashvili, 2011). Door de ontwikkeling van menselijke samenlevingen is agressie echter zijn adaptief belang verloren en werd het een destructieve factor. Maar veranderingen in de hersenen houden geen gelijke tred met de beschavingsevolutie (Vetulani, 2013).

⁸ Agonistisch gedrag omvat zowel aanval, bedreiging, verzoening en vlucht. (Barrows, 2000, p. 47)

Hoewel de functies van agressie soortspecifiek zijn, zijn er brede overeenkomsten tussen soorten. Neurobiologische experimenten tonen aan dat verscheidene gelijkaardige neurochemische en anatomische systemen worden geactiveerd tijdens agressief gedrag bij mens en dier, hoewel de specifieke gedragingen sterk kunnen verschillen (Nelson & Trainor, 2007).

We hebben twee subtypes van menselijke agressie geïdentificeerd, namelijk gecontroleerde-instrumentele en reactieve-impulsieve agressie. Reactieve agressiviteit wordt meestal geassocieerd met woede, terwijl instrumentele agressie wordt beschouwd als doelbewust en resultaatgericht te zijn (Vitiello & Stoff, 1997). Beide worden gezien als antisociaal gedrag.

Het gecontroleerde-instrumentele subtype van agressie wordt geacht te worden gereguleerd door hogere corticale systemen en minder afhankelijk te zijn van de hypothalamus en limbische systemen die gekend zijn om impulsieve agressie te mediëren. Zo gaan psychische aandoeningen gepaard met hogere autonome prikkeling, wat kan bijdragen tot plotselinge en ongecontroleerde reactieve agressie. Reactieve agressiviteit wordt immers gekenmerkt door een overmaat aan emotionele gevoeligheid. Ze wordt veroorzaakt door negatieve emoties, slechte levenservaringen, woede en angst. Het impulsief agressief gedrag lijkt voort te komen uit de overdreven dreigingsperceptie samen met een onvermogen om de emotionele toestand te controleren (Robinson & Wilkowski, 2010). Dit in tegenstelling tot mensen die zijn gediagnosticeerd met psychopathie of een antisociale persoonlijkheidsstoornis. Zij vertonen ongewoon lage autonome responsiviteit, wat kan bijdragen tot instrumentele agressie door afstomping van de typische emotionele reacties (Raine, 2002). Niettemin moet worden opgemerkt dat beide types van agressie vaak gecorreleerd zijn en vermoedelijk een gemeenschappelijke genetische basis hebben (Vitaro & Brendgen, 2005; Baker, Raine, Liu, & Jacobson, 2008).

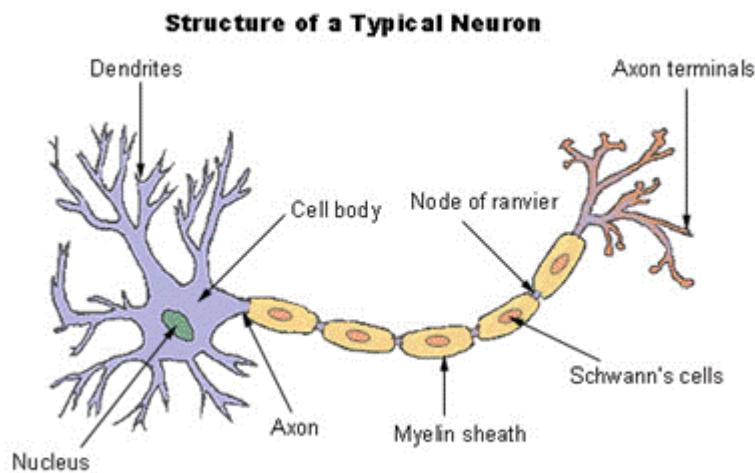
De structuren die in verband zijn gebracht met antisociaal gedrag zijn talrijk en de verschillende vormen van agressiviteit worden gerelateerd met verschillende pathways⁹ die worden gevolgd. De keten gerelateerd met agressief gedrag omvat verschillende met elkaar verbonden gebieden in de hersenen.

Neuronen in deze schakeling geven informatie door via neurotransmitters en andere signaleringsprocessen. Functionele of structurele abnormaliteiten in één of meerdere van deze structuren of de verbindingen ertussen kunnen leiden tot agressie en geweld (Davidson, Putnam, & Larson, 2000).

⁹ De route die een zenuwimpuls volgt langs verschillende neuronnen in verschillende hersenstructuren.

1. Neurotransmissie

Het zenuwstelsel bestaat uit miljarden zenuwcellen. Dit zijn de belangrijkste informatiedragers en ze zijn cruciaal voor de normale werking van het centrale en perifere zenuwstelsel (Williams College Neuroscience, 1998). Ze brengen informatie van de ene plaats naar de andere over kortere of langere afstanden. Een zenuwcel of neuron bestaat uit een soma, axonen en dendrieten. De soma is het cellichaam met een kern en veel van de organellen (ribosomen, chromosomen, Golgiapparaat, etc.) die ook in andere soorten cellen aanwezig zijn, maar nooit hebben ze centrioles. Een axon of celuitloper is een lange buis die zich uitstrekt vanaf de soma en een vertakt einde heeft, langs deze weg wordt informatie naar andere cellen doorgezonden (Gilmore, Jou-Zhang, Darwent, Guzman, & Pandya). Ze variëren van enkele honderden micrometers tot meer dan een meter in lengte (Williams College Neuroscience, 1998). Dendrieten zijn een ander type uitloper van de zenuwcel, hun belangrijkste functie is om de signalen afkomstig van de axonen van andere neuronen te ontvangen. Door middel van deze twee soorten uitlopers vormen neuronen een complex systeem van neurale netwerken (Gilmore, Jou-Zhang, Darwent, Guzman, & Pandya). Een impuls van de ene zenuwcel naar de andere kan gaan van axon naar cel, van axon naar dendriet, van cellichaam naar cellichaam of van dendriet naar dendriet (Cruciani, 2009). Er is echter geen fysiek contact tussen neuronen, de ruimte tussen elke individuele neuron wordt de synaps of synaptische spleet genoemd.



(Source: U.S. National Cancer Institute's SEER Program,
http://training.seer.cancer.gov/module_anatomy/unit5_2_nerve_tissue.html)

De boodschap die wordt overgedragen, wordt de actiepotentiaal genoemd. Het is een elektrochemische impuls die de axon afreist van het soma naar de terminale knoppen. Dit zijn de structuren aan het einde van de axon van waaruit neurotransmitters vrijkomen in de synaptische spleet (Gilmore, Jou-Zhang, Darwent, Guzman, & Pandya). De voortplanting van een actiepotentiaal langs een axon gebeurt door de uitwisseling van Na^+ - en K^+ -ionen op het axonaal membraan. Een specifieke neuron genereert dezelfde actiepotentiaal na elke stimulus, deze geleidt met een vaste snelheid langs de axon.

Deze snelheid is afhankelijk van de axonale diameter en de mate van myelinisatie. De meeste axonen zijn bedekt met myeline, een vette substantie die dient als isolator en zo de geleidingssnelheid van een actiepotentiaal verhoogt. Tussen elke huls van myeline is een blootliggend deel van de axon genoemd een knoop van Ranvier. De elektrische impuls springt hier van het ene knooppunt naar het volgende, waarbij de gemyeliniseerde gedeeltes van het axon worden overgeslagen (Cruciani, 2009; Williams College Neuroscience, 1998).

Het einde van de axon vertakt in verschillende terminale knopen of terminals. Elke axonterminal is gespecialiseerd om actiepotentialen door te geven. Sommige cellen communiceren via elektrische synapsen. In dergelijke gevallen gaat de actiepotentiaal simpelweg van de ene cel naar de volgende via gespecialiseerde kanalen, genaamd *gap junctions*, die de twee cellen verbinden.

De meeste cellen communiceren echter via chemische synapsen. Door de synaptische spleet kunnen actiepotentialen niet direct worden doorgegeven. Deze overdracht van informatie wordt neurotransmissie of synaptische transmissie genoemd (Williams College Neuroscience, 1998).

Neurotransmissie is een chemische vorm van signaaloverdracht en gebeurt dan ook via chemische stoffen, neurotransmitters genaamd. Het signaal kan de ontvangende cel stimuleren of afremmen. De meeste neurotransmitters zijn specifiek voor de soort informatie die ze overbrengen. Hierdoor kan een bepaalde neurotransmitter meer voorkomen in één gebied van de hersenen dan in andere gebieden. Bovendien kan dezelfde neurotransmitter diverse verschillende reacties teweegbrengen. Synaptische transmissie kan worden onderverdeeld in vier stappen (Williams College Neuroscience, 1998; Cruciani, 2009).

Ten eerste moeten de neurotransmitters worden gesynthetiseerd en opgeslagen in synaptische blaasjes in het zenuwuiteinde zodat wanneer een actiepotentiaal aankomt bij de presynaptische neuron¹⁰ deze klaar is om ze vrij te geven. De opslag wordt verzorgd door de vesiculaire monoamine transporter (VMAT)¹¹. De synaptische blaasjes of vesikels zijn bolvormige structuren die zich op twee plaatsen bij de terminal van de neuron kunnen bevinden. Een klein aantal bevindt zich tegen het presynaptisch membraan in de 'actieve zones'. Dit is waar de afgifte van neurotransmitters plaatsvindt. De meeste worden echter dicht bij deze zones gehouden, maar verder van het membraan zelf totdat ze nodig zijn (Williams College Neuroscience, 1998). Normaal gezien heeft elke neuron dus een reserve aan neurotransmitters. De hoeveelheid neurotransmitters in de terminal is gewoonlijk onafhankelijk van zenuwactiviteit en wordt betrekkelijk constant gehouden door het wijzigen van de opname van neurotransmittervoorlopers of de activiteit van enzymen betrokken bij neurotransmittersynthese of vernietiging.

¹⁰ De verzendende neuron wordt de presynaptische neuron genoemd.

¹¹ De vesiculaire monoamine transporter (VMAT) is een eiwit dat monoamine neurotransmitter moleculen transporteert naar de opslagblaasjes voor latere vrijgave in de synaps.

Stimulatie van presynaptische receptoren kan de presynaptische neurotransmitter synthese verminderen en de blokkering ervan kan de synthese verhogen (Cruciani, 2009).

In de tweede stap komt een elektrische impuls aan bij het zenuwuiteinde waardoor een reeks processen plaatsvinden die ervoor zorgen dat de synaptische blaasjes versmelten met het membraan van het zenuwuiteinde en hun lading neurotransmitters uitstorten in de synaptische spleet. Dit proces van vrijgave van neurotransmitters, exocytose genaamd. De tijdsvariaties worden toegeschreven aan de locatie van de vesikels, bij snelle vrijgave bevinden deze zich reeds op de plaats van exocytose. Bij vertraagde reacties moet de synaptische blaasjes worden aangetrokken en begeleid naar de 'active zones'. Na dit proces wordt de vesikel die momenteel een ononderbroken uitbreiding van het presynaptische membraan vormt, gerecycled (Williams College Neuroscience, 1998).

In de derde fase zijn de neurotransmitters vrijgekomen uit de terminals van de presynaptische neuron en binden kortstondig met specifieke neurotransmitterreceptoren op de postsynaptische neuron¹² of effectorcel¹³. De receptoren werken via een sleutel-slotmodel waarbij één bepaald neurotransmitter enkel kan binden met een specifieke receptormolecule die de neurotransmitter herkent. Door deze specificiteit kan een neurotransmitter geen cel beïnvloeden die zijn specifieke receptoren niet bezit. Door de interactie tussen neurotransmitters en receptoren gaan ionenkanalen openen of sluiten. Dit maakt de passage van ionen in en uit de cel mogelijk of juist niet. Wanneer deze kanalen openen, treedt depolarisatie op, wat leidt tot de start van een nieuw actiepotentiaal. In sommige gevallen gaat de beweging van ionen zorgen voor een hyperpolarisatie waardoor de signalen van andere neuronen die ook aangesloten zijn op de ontvangende neuron worden geremd (Williams College Neuroscience, 1998; Gilmore, Jou-Zhang, Darwent, Guzman, & Pandya). De aard van de neurotransmitterreceptoren bepaalt of een bepaalde neurotransmitter stimulerend of inhiberend werkt. Receptoren die voortdurend worden gestimuleerd raken ongevoelig en degene die niet worden gestimuleerd worden uiterst gevoelig. Er zijn twee soorten postsynaptische receptoren die neurotransmitters herkennen. Ionotrope receptoren bestaan uit ionenkanalen die opengaan als ze binden met hun neurotransmitter. Er wordt een porie gevormd waardoor de noodzakelijke ionen kunnen passeren. Via dit principe is er een snelle respons.

Bij metabotrope receptoren, of G-proteïne gekoppelde receptoren, interageren neurotransmitters met G-proteïnen en activeren zo een andere molecule of tweede boodschapper. Direct of door een reeks enzymatische reacties openen of sluiten ionenkanalen zich op andere plaatsen in het celmembraan. Cellulaire veranderingen gemedieerd door tweede boodschappers zijn langzamer en laten een fijnere afstemming van de respons toe (Williams College Neuroscience, 1998; Cruciani, 2009).

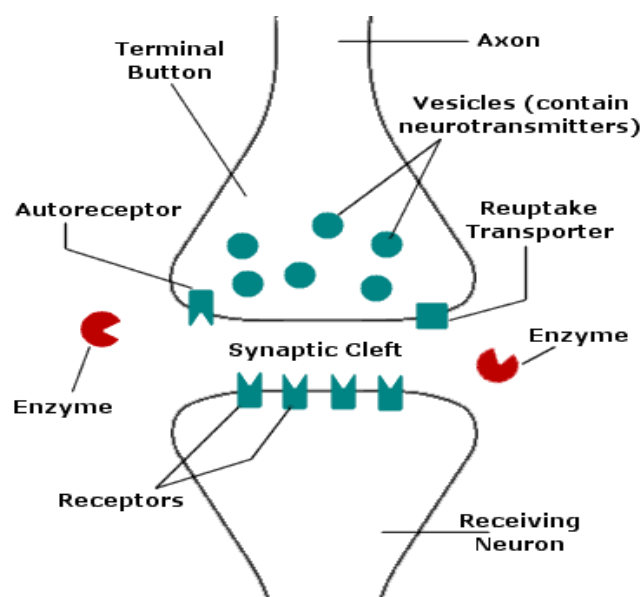
¹² De ontvangende neuron wordt de postsynaptische neuron genoemd.

¹³ Cel dat door een zenuwprikkel in werking wordt gesteld.

De meeste neurotransmitters interageren voornamelijk met postsynaptische receptoren, maar sommige receptoren bevinden zich op presynaptische neuronen. Dit worden presynaptische receptoren of autoreceptoren genoemd. Ze bieden precieze controle over de afgifte van neurotransmitters, wanneer autoreceptoren binden met de neurotransmitters wordt het vrijkomen van de transmitters in de synaptische spleet stopgezet waardoor de neurotransmissie wordt afgeremd (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012).

De synaptische transmissie is een kort en snel proces. Onmiddellijk na binding op de receptor, en dus signaaloverdracht, wordt de neurotransmitter losgemaakt van de receptor en wordt er plaatsgemaakt voor een nieuwe. De vierde stap bestaat er dan ook in om de neurotransmitter te inactiveren en zo voortdurende stimulatie van de postsynaptische cel en buitensporig afvuren van actiepotentialen te voorkomen. Er bestaan diverse deactiveringsmechanismen zoals heropname, vernietiging door enzymen nabij de receptoren of diffusie naar het omringende medium en verwijdering (Cruciani, 2009; Gilmore, Jou-Zhang, Darwent, Guzman, & Pandya; Williams College Neuroscience, 1998).

Heropname is het proces waarbij 'gebruikte' neurotransmitter uit de synaps wordt verwijderd door specifieke transporteiwitten. Het membraan van de presynaptische neuron bevat speciale transportmoleculen die specifieke neurotransmitters terugpompen vanuit de synaptische spleet door het plasmamembraan in het cytoplasma van de presynaptische neuron. Terug in de presynaptische cel wordt hij ofwel opnieuw verpakt in een vesikel en opgeslagen tot het terug nodig is een chemische boodschap te verzenden ofwel wordt hij afgebroken door enzymen. Heropname bepaalt de omvang, de duur en het ruimtelijke domein van de receptoractivering. Het actief verwijderen van neurotransmitters vermindert de hoeveelheid transmitters in de synaptische spleet sneller dan diffusie, beperkt de effecten van vrijgekomen transmitters tot kleinere gebieden en laat toe om ten minste een deel van de vrijgekomen stoffen te hergebruiken (Williams College Neuroscience, 1998).



(Source: About.com,
http://bipolar.about.com/cs/neurotrans/1/aa0007_msngrs.htm)

Het proces van neurotransmissie gebeurt voortdurend in het lichaam, er is dan ook een constante stroom van neurotransmitters. De rol van neurotransmitters als noodzakelijk onderdeel voor het functioneren van de hersenen maakt duidelijk dat een onevenwicht in één van deze stoffen leidt tot veranderingen in gedrag van een individu. Een biologische dysfunctie bij één van de vier stappen van synaptische transmissie leidt vaak tot dergelijke onevenwichtigheden en is dan ook de oorzaak van verschillende aandoeningen (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012).

2. Serotonerge neurotransmissie

2.1 Serotonine

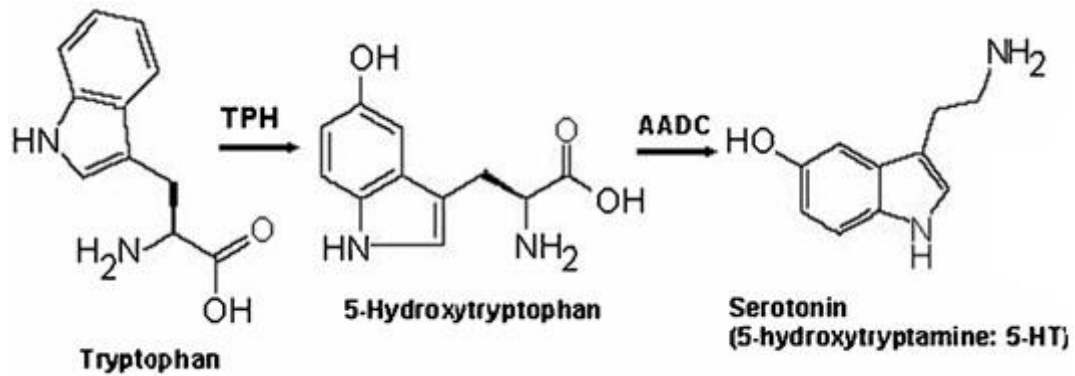
Serotonine of 5-hydroxytryptamine (5-HT) wordt gezien als één van de belangrijkste neurotransmitters in het neurale circuit. Het beïnvloedt dan ook een groot aantal fysiologische en gedragsprocessen waaronder cognitie, circadiaans ritme en stemming (Jacobs & Azmitia, 1992). De diversiteit van deze functies wordt veroorzaakt door het feit dat serotonine de werking en interactie van vele andere transmissiesystemen organiseert (Vetulani, 2013). Er wordt uitgegaan van de assumptie dat serotonine gedrag onderdrukt of remt. Een gebrekkige ontwikkeling van het serotonerge systeem zou leiden, door het wegnemen van de remmingen, tot het vertonen van angstig en agressief gedrag tegen zichzelf en anderen (Moffitt, et al., 1998). Een slecht functionerende serotonerge signalering kan leiden tot verschillende aandoeningen, variërend van kleine verergering van bepaalde persoonlijkheidskenmerken zoals impulsiviteit, vijandigheid, prikkelbaarheid over psychopathisch afwijkend gedrag en het gebruik van geweld door de meer expliciete persoonlijkheidsstoornissen zoals antisociale trekken, borderline persoonlijkheidsstoornis, narcisme en theatrale stoornissen tot de grote psychiatrische stoornissen zoals suïcidaal gedrag, agressie, explosief gedrag, pathologisch gokken, boulimie, pyromanie en bepaalde vormen van drugsmisbruik, met inbegrip van alcoholisme (Hendricks, et al., 2003; Staner & Mendlewicz, 1998).

Serotonine is een monoamine en wordt voor 90% geproduceerd door enterochromaffiene cellen¹⁴ in de darm en slechts voor 10% in door de neuronen in de raphe nucleus, de pons en de bovenste hersenstam. De serotonine in het bloed en serotonine in de hersenen hebben overeenkomsten in productie, opslag en afbraak, maar verschillen in oorsprong en functie. De serotonine in het bloed gaat ook nooit de bloed-hersenbarrière doorkruisen waardoor de relatie met de serotonerge functie in de hersenen onduidelijk blijft (Moffitt, et al., 1998; Cruciani, 2009).

Voor de productie van serotonine in de hersenen is het aminozuur tryptofaan nodig. Tryptofaan is een stof die van nature voorkomt in onder andere kikkererwten, melk, chocolade, bananen, etc. Het mechanisme van serotonine synthese bestaat uit twee stappen. Ten eerste is er de oxidatiereactie van het aminozuur tryptofaan naar 5-hydroxy-L-tryptofaan, dit wordt gekatalyseerd door een snelheidsbeperkend enzym tryptofaan hydroxylase (TPH).

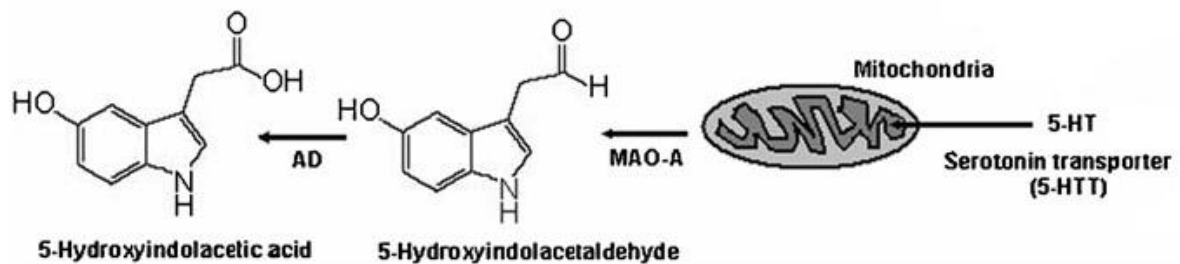
De tweede stap is de decarboxylering van 5-hydroxy-L-tryptofaan tot serotonine waarbij het aromatische L-aminozuur decarboxylase (AADC) dient als katalysator (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012).

¹⁴ Entero-endocriene cellen zijn gespecialiseerde cellen die zich in de wand van het maag-darmstelsel bevinden. Entero-endocriene cellen die het hormoon serotonine afscheiden, worden enterochromaffiene cellen genoemd. (Melod, 2009)



Na de voltooiing van de neurotransmissie is de serotonine transporter (5-HTT), een transmembraan eiwit, verantwoordelijk voor de heropname van serotonine uit de synaptische spleet.

Serotonine wordt afgebroken in de lever tot 5-hydroxy acetaldehyde onder invloed van oxidatieve deaminering door middel van monoamine oxidase A (MAO-A). De 5-hydroxy indolacetaldehyde wordt door aldehyde dehydrogenase (AD) geoxideerd tot 5-hydroxyindolazijnzuur (5-HIAA), een terminaal product van het serotonine metabolisme dat wordt uitgescheiden in de urine (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012).



In het centrale zenuwstelsel wordt serotonine onder andere geproduceerd in de raphe nuclei waarna het wordt afgegeven aan onder meer de gehele neocortex, de basale ganglia, temporaallimbische gebieden, de hypothalamus, het cerebellum en de hersenstam. De neurotransmitter wordt dan ook verondersteld een algemene rol te spelen in de hersenen (Melod, 2009; Hendricks, et al., 2003; Azmitia & Whitaker-Azmitia, 1997).

Serotonine wordt gezien als de belangrijkste neurotransmitter bij agressie en geweldsmisdrijven. Het zou een belangrijke rol spelen in de initiatie, uitvoering en behandeling van agressief gedrag (Umukoro, Aladeokin, & Eduviere, 2013). Genetische varianties die de expressie en/of activiteit van tryptofaan hydroxylase, de serotoninereceptoren, de serotonine transporter en MAO-A beïnvloeden, hebben ook een effect op serotonineniveaus waarvan onstabieliteit is geassocieerd met verschillende neurologische aandoeningen en ziekten (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012). Deze stoffen kunnen dan ook dienen voor de ontwikkeling van anti-agressie geneesmiddelen.

De door serotonine gereguleerde functies en de hersenconcentraties van de chemische stof worden beïnvloed door vele factoren, waaronder angst, agressie, impulscontrole, eetlust, verzadiging, cardiovasculaire functie, circadiane ritmes, endocriene regulatie, motorische activiteit, gastro-intestinale functie, pijn, sensibiliteit en libido (Murphy, et al., 2001).

De neiging tot buitensporige en abnormale vormen van agressief gedrag is verbonden met langdurige verminderde serotonine activiteit in de hersenen. Lage niveaus van het serotonine metaboliet 5-hydroxyindolazijnzuur in het hersenruggenmergsvocht is in verband gebracht met agressie en andere vormen van antisociaal gedrag, waaronder mishandeling, brandstichting, moord evenals gewelddadige vormen van zelfmoord (Asberg, 1997).

Een chronische verlaging van hersenserotonine leidt tot hogere niveaus van agressief gedrag. Deze negatieve correlatie tussen serotonine en agressie staat bekend als de serotonine-deficiëntie hypothese. Volgens deze hypothese wordt agressie gekenmerkt door een laag niveau van hersenserotonine. Het verminderde serotonineniveau zou zorgen voor het wegnemen van remmingen en zo leiden tot agressief gedrag. De verklaring hiervoor zou zijn dat de gevoeligheid voor prikkels die agressie uitlokken wordt aangescherpt terwijl de gevoeligheid voor prikkels die straf signaleren wordt afgestompt. Serotonine wordt dan ook gezien als een belangrijke component bij de 'fight or flight' reactie, zo zou serotonine de terugtrekking uit gevaarlijke en aversieve situaties stimuleren (Umukoro, Aladeokin, & Eduviere, 2013; Ferrari, Palanza, Parmigiani, de Almeida, & Miczek, 2005; Chichinadze, chichinadze, & Lazarashvili, 2011; Moffitt, et al., 1998; Banlaki, et al., 2015; Krämer, Riba, Richter, & Münte, 2011). Er zijn echter ook studies met tegenstrijdige resultaten zoals van der Vegt *et al.* (2003) en Berend & van Oorschot (2005). Dit kan te wijten zijn aan de associatie die bij de mens wordt gemaakt tussen suïcidaal gedrag en agressie, beide lijken immers gerelateerd te zijn met laag serotonerg functioneren. De mogelijkheid bestaat echter dat beide fenomenen onafhankelijk worden geregeld. Serotonine tekort is ook in verband gebracht met impulsiviteit en risicovol gedrag in plaats van agressie per se (Mann, 2003).

De oorzaak van de lagere niveaus van serotonine kan liggen in verschillende processen van het serotonerge systeem. Zo kunnen veranderingen in de synthese, afgifte, heropname, afbraak- en receptoractivatie verantwoordelijk zijn voor de verminderde neurale activiteit.

Zo vonden Cleare & Bond (1995) dat diëten met een laag tryptofaan gehalte, een precursor van serotonine, leidt tot agressie bij dieren en mensen. De relevantie van serotonine bij gewelddadig gedrag wordt verder ondersteund door het vermogen van parachloorfenylalanine, een onomkeerbare remmer van de serotonine biosynthese, om agressie bij dieren te verhogen (Umukoro, Aladeokin, & Eduviere, 2013).

De toediening van serotonine vermindert de agressiviteit en het niveau van serotonine vermindert ook in het centrale zenuwstelsel tijdens agressief gedrag. Het is echter niet noodzakelijk om daadwerkelijk agressief gedrag te plegen, alleen al de anticipatie op agressie is voldoende om het serotonineniveau te verlagen.

Deze vaststelling is consistent met de hypothese dat serotonine chronisch wordt verlaagd bij personen die onderhevig zijn aan een agressieve en gewelddadige opvoedingsstijl (Chichinadze, chichinadze, & Lazarashvili, 2011).

2.2 Serotoninereceptoren

Er is een grote familie van serotoninereceptoren die serotonine afhankelijke effecten in het centrale en perifere zenuwstelsel mediëren. Tot op heden zijn in totaal zeven soorten serotoninereceptoren gevonden, waarbij ze onderling verschillen in hun mechanisme van signaaltransductie. Ze worden onderverdeeld in twee verschillende groepen. De receptortypes 1, 2, 4, 5, 6, 7 vormen een groep van G-gekoppelde receptoren. De tweede groep bestaat alleen uit het type 3-receptoren die binden aan Na⁺- en K⁺-ionkanalen op het buitenmembraan. De verschillende serotoninereceptorsubtypes bevatten op hun beurt verschillende subeenheden, zo zijn er in totaal ten minste veertien soorten receptoreiwitten (Umukoro, Aladeokin, & Eduviere, 2013; Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012; Cruciani, 2009).

Waarnemingen wijzen erop dat serotoninereceptorsubtypen bijzonder belangrijk zijn om twee redenen. Ten eerste, agressie-gevoelige individuen uiteten deze receptoren verschillend ten opzichte van individuen die niet overdreven agressief zijn. Ten tweede, deze en andere serotoninereceptorsubtypes lijken belangrijke doelen voor specifieke anti-agressieve interventies (de Almeida, Ferrari, Parmigiani, & Miczek, 2005). Uit farmacologisch onderzoek blijkt dat 5-HT₁-en 5-HT₂-receptoren en hun respectieve subeenheden, relevant zijn in de expressie van agressief gedrag (de Boer & Koolhaas, 2005; Piñeyro & Blier, 1999).

5-HT_{1A}-receptoren zijn pre- en postsynaptisch gelokaliseerd op de cellichamen en dendrieten van serotonerge neuronen in de raphe nuclei maar ook postsynaptisch op vele niet-serotonerge neuronen gelegen in verschillende hersengebieden, waaronder periaqueductale grijs, de raphe nuclei, de mediale septale kern en de orbitofrontale cortex (Olivier & van Oorschot, 2005), waarbij activatie van 5-HT_{1A}-receptoren agressief gedrag vermindert (Nelson & Trainor, 2007). Een aantal 5-HT_{1A}-antagonisten zorgden echter ook voor een daling van agressie. Een dergelijke afwijking kan worden veroorzaakt doordat deze middelen interageren met pre- of postsynaptische 5-HT_{1A}-receptoren, andere serotoninereceptor subtypes, of andere neurotransmittersystemen (Umukoro, Aladeokin, & Eduviere, 2013). De effecten van 5-HT_{1A}-agonisten op het bijsturen van agressieve reacties zijn afhankelijk van de activering van de verschillende populaties van 5-HT_{1A}-receptoren (Bortolato, et al., 2013).

De activatie van 5-HT_{1B}-receptoren remt ook agressief gedrag af ondanks de simultaan afnemende serotonerge activiteit. Vermoedelijk weerspiegelen deze gedragsveranderingen de aanpassing van andere neurotransmittersystemen (de Boer & Koolhaas, 2005). 5-HT_{1B}-receptoren zijn immers presynaptisch gelokaliseerd op serotonerge axonen, terwijl de postsynaptische 5-HT_{1B}-receptoren zich op de axon van niet-serotonerge neuronen bevinden.

Activering van presynaptische 5-HT_{1B}-receptoren remt serotonine vrijgave en verlaagt extracellulaire serotonineniveaus in de cortex, de ventrale hippocampus, het striatum en de diencephalon (Sari, 2004). Daarnaast wordt de 5-HT_{1B}-receptor ook gevonden in andere hersengebieden zoals het periaqueductale grijs, het laterale septum en de raphe nuclei (Olivier B. , 2005). Verlaagde serotonine binding op 5-HT_{1B}-receptoren leidt tot een verminderde activering ervan en bijgevolg minder remming van de postsynaptische neuronen wat leidt tot verhoogde agressie (Williams College Neuroscience, 1998).

In tegenstelling tot type 1-receptoren gaan type 2-receptoren het actiepotentiaal in de postsynaptische neuronen niet gaan inhiberen maar stimuleren (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012).

De serotonine receptor 2A of 5-HT_{2A}-receptor bevindt zich onder andere in hoge mate in piramidale cellen van de prefrontale cortex, waar hij ideaal gepositioneerd is om zowel de cognitieve functies te moduleren, zoals werkgeheugen of executieve controle, alsook de emoties door dynamische interacties met de amygdala. Serotoninereceptoren zijn ook verdeeld over het periaqueductale grijs en de hypothalamus, hersengebieden die beide een directe verbinding hebben met de prefrontale cortex en de amygdala en lang bewezen componenten van agressie regulatie waaronder vocalisatie (Banlaki, et al., 2015).

Hoewel zowel agonisten als antagonisten van 5-HT_{2A}-receptoren aangetoond hebben vijandig gedrag te verminderen (Olivier, Mos, van Oorschot, & Hen, 1995), wordt de interpretatie van deze bevindingen vaak gecompliceerd door de neveneffecten van deze stoffen, zoals cognitieve stoornissen geïnduceerd door 5-HT_{2A}-agonisten en sedatieve en hypomotorische effecten van de antagonisten (de Almeida, Ferrari, Parmigiani, & Miczek, 2005).

De weinige gegevens die beschikbaar zijn over de 5-HT_{2c}-receptoren wijzen erop dat stimulatie van deze doelen agressieve reacties vermindert en onderdanig gedrag verhoogt (Dekeyne, et al., 2012).

In tegenstelling tot de andere serotoninereceptoren is het subtype 5-HT₃-receptor een pentamerisch, ion-gated kanaal die snelle synaptische transmissie medieert. In het centrale zenuwstelsel bevinden deze receptoren zich in veel gebieden relevant voor emotionele regelgeving, waaronder de neocortex, amygdala, hippocampus, nucleus accumbens en de hersenstam. Voor verscheidene 5-HT₃-antagonisten werd aangetoond dat ze agressie verminderen afhankelijk van de genetische achtergrond en de individuele neiging om deel te nemen aan gewelddadig gedrag (Cervantes, Biggs, & Delville, 2010). Andere bewijsvoeringen geven aan dat deze verbindingen vaak ondoeltreffend zijn bij het beïnvloeden van agressie (Sanchez, Arnt, Hyttel, & Moltzen, 1993). Daarnaast zijn er studies waarin werd aangetoond dat 5-HT₃-agonisten ook anti-agressieve eigenschappen vertoonden (Rudissaar, Pruis, Skrebuhova, Allikmets, & Matto, 1999). Dit kon echter niet uit alle studies worden geconcludeerd (Ricci, Knyshevski, & Melloni, 2005).

De kennis over de overige serotoninerceptoren, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT₆ en 5-HT₇ is nog zeer rudimentair en tot op heden hebben wij geen weet van relaties met agressiviteit, gewelddadig gedrag of antisociaal gedrag.

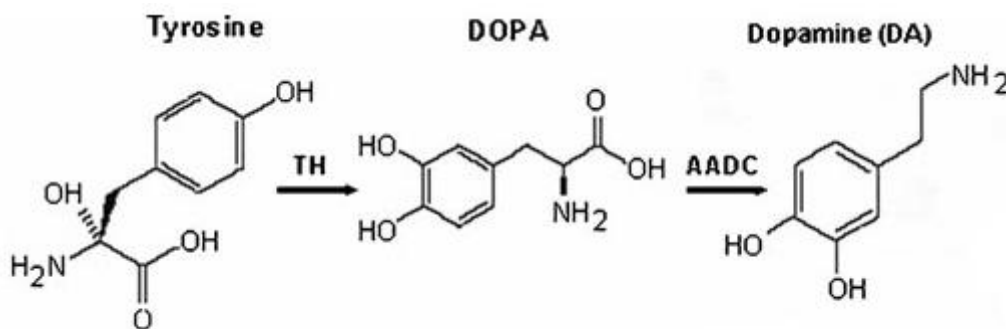
3. Dopaminerge neurotransmissie

3.1 Dopamine

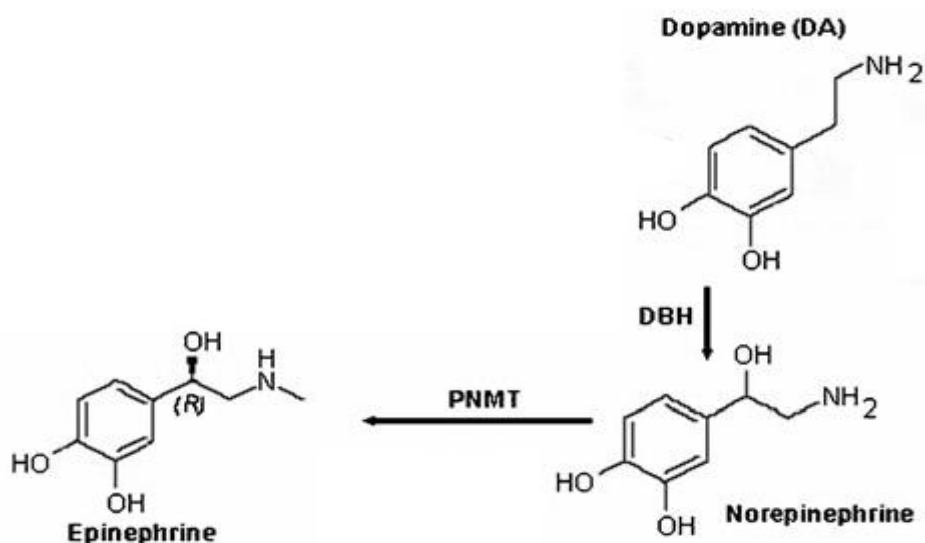
Dopamine is een onderdeel van het neurale beloningssysteem (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012). Aangezien pathologische agressie kan voortkomen uit een verlaging van de gevoeligheid voor beloning, veronderstelden Chen *et al.* (2005) dat de genen betrokken bij de metabolisatie en de werking van dopamine ook betrokken kunnen zijn bij de etiologie van pathologische agressie.

In het lichaam wordt dopamine voornamelijk door het zenuwweefsel en bijniemerg uit het aminozuur tyrosine geproduceerd.

In een eerste stap wordt het aminozuur gehydroxyleerd tot L-DOPA (L-3,4-dihydroxyfenylalanine) door het enzym tyrosine hydroxylase (TH). L-DOPA wordt dan door middel van decarboxylering omgezet tot dopamine door het aromatische L-aminozuur decarboxylase (AADC) (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012).

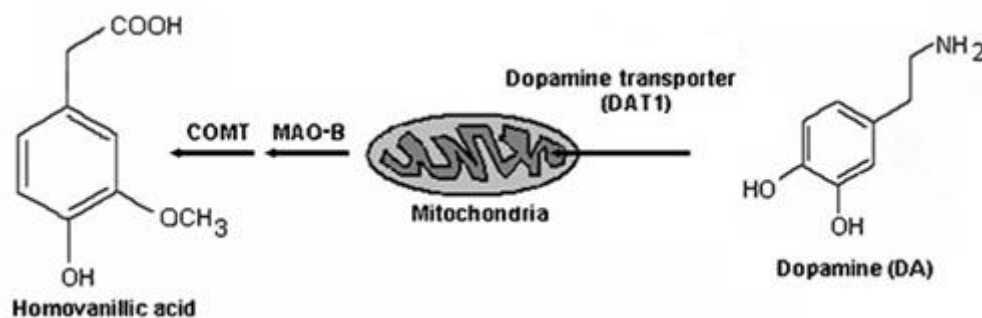


Dopamine is een voorloper van onder meer catecholamines, zoals noradrenaline en adrenaline, deze kunnen worden geproduceerd respectievelijk via dopamine-beta-hydroxylase (DBH) en fenylethanolamine-N-methyltransferase (PNMT). (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012)



Binnen de neuronen brengt de vasculaire amine transporter de dopamine over naar de synaptische blaasjes. De dopamine komt vrij in de synaps als reactie op een presynaptische prikkel. In de synaps bindt de dopamine met postsynaptische dopaminereceptoren. De heropname van dopamine uit de synaps gebeurt door de dopamine transporter (DAT₁).

In het striatum en andere hersengebieden wordt dopamine geïnactiveerd door verscheidene enzymen, waaronder monoamine oxidase B (MAO-B), catechol-o-methyltransferase (COMT) en acetaldehyde dehydrogenase. Homovanillic zuur is het terminaal product van het dopamine metabolisme, dit wordt uit het lichaam verdreven via de urine (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012).



De dopaminerge neuronen zijn betrokken bij agressief gedrag en dragen bij tot ander gemotiveerd gedrag zoals reproductieve en moederlijke gedragingen, maar ook voedsel- en geneesmiddelinname (Umukoro, Aladeokin, & Eduviere, 2013). Een overaanbod van dopamine in het striatum kan een belangrijke rol spelen in het veroorzaken van impulsiviteit door verzwakking van remmingen (Colzato, van den Wildenberg, Van der Does, & Hommel, 2010). Zo verwijzen Sagvolden *et al.* (2005) vaak naar het feit dat een verandering in het dopaminerge functioneren effect heeft op gedragsinhibitie. Er is onderzoek dat stelt dat vele vormen van antisociaal gedrag, waaronder geweld en agressie, gekoppeld zijn aan een onvermogen om impulsen te controleren en dus een gebrek aan gedragsinhibitie (Beaver, et al., 2007).

Volgens de dynamische gedrag ontwikkelingstheorie van Sagvolden en zijn collega's (2005) is een hypofunctionerend dopaminesysteem grotendeels verantwoordelijk voor het produceren van bepaalde gedragsveranderingen. Deze veranderingen in gedrag leiden op hun beurt tot verstoorde leerprocessen. Deze verstoorde leerprocessen, gekoppeld aan een hypofunctionerend dopaminesysteem, kunnen het ontstaan van ADHD en ADHD-achtige symptomen veroorzaken. Het is mogelijk dat dit theoretisch kader kan worden uitgebreid naar niet-ADHD fenotypes, zoals antisociaal gedrag. Zo kunnen dieren worden geconditioneerd om hun dopaminesecretie te verminderen in afwachting van agressieve interacties (Ferrari, van Erp, Tornatzky, & Miczek, 2003), wat een verbinding suggereert met instrumentele agressie (Nelson & Trainor, 2007).

Verschillende studies wijzen er ook op dat verhoogde niveaus van dopamine en zijn metabolieten in de prefrontale cortex en de nucleus accumbens betrokken zijn bij de voorbereiding, uitvoering en gevolgen van agressieve handelingen (van Erp & Miczek, 2000; Ferrari, van Erp, Tornatzky, & Miczek, 2003).

Het empirisch bewijs dat dopaminerge genen kunnen interageren en zo *novelty-seeking*, ADHD en impulsiviteit produceren is bijzonder belangrijk bij het selecteren van genetische polymorfismen. Ze kunnen worden geassocieerd met de ontwikkeling van antisociale fenotypen. Dopaminerge polymorfismen hebben immers onafhankelijke effecten op een breed scala van onaangepaste en antisociale fenotypes, zoals gokken, alcoholgebruik en antisociale persoonlijkheidskenmerken (Beaver, et al., 2007).

3.2 Dopaminereceptoren

Dopaminereceptoren zijn een familie van G-eiwit gekoppelde receptoren op de membranen van neuronen in het centrale zenuwstelsel¹⁵ en in sommige perifere weefsels van het lichaam zoals de nieren, bloedvaten, hart, gladde spieren, etc. Er zijn minstens vijf subtypes van dopaminereceptoren (D₁-D₅) te onderscheiden. De receptoren D₁ en D₅ behoren tot de zogenaamde D₁-achtige onderfamilie van dopaminereceptoren, terwijl receptoren D₂, D₃ en D₄ lid zijn van de D₂-achtige subfamilie van receptoren. Na activering worden de receptoren van de D₁-achtige subfamilie gekoppeld aan het G-eiwit G_{αs} dat leidt tot de stimulering van de adenylyl cyclase. De leden van de D₂-achtige receptoren zijn gekoppeld aan het G-eiwit G_{αi}, deze remmen de adenylyl cyclase. (Missale, Nash, Robinson, Jaber, & Caron, 1998) Adenylyl cyclase katalyseert de vorming van intracellulair cAMP (3',5'-cyclisch adenosine monofosfaat) uit ATP. cAMP is een belangrijke secundaire boodschapper die onder andere cAMP-afhankelijke proteïne kinase A (PKA) kan activeren. Op zijn beurt fosforyleert PKA een hele reeks substrateiwitten (Hur & Kim, 2002).

De beschikbaarheid van dopamine-autoreceptoren en de activiteit van de dopamine transporter kunnen de concentraties van dopamine beïnvloeden (Dalley, et al., 2007). Zo zorgt een verstoring in de werking van de transporter voor een vermindering van de dopaminerge neurotransmissie, toegenomen extracellulaire dopamine concentraties en verlaagde expressie van D₁-en D₂-receptoren in het striatum. Ter ondersteuning kan worden aangehaald dat DAT₁-knockout muizen verhoogde reactiviteit en agressie vertonen (Rodríguez, Chu, Caron, & Wetsel, 2004). De gecombineerde vermindering van D₁-en D₂-receptoren en toegenomen agressie in DAT₁-knockout muizen is enigszins verrassend aangezien antagonisten van deze receptoren agressie verminderen. Het suggereert dat dopamine een verschillend effect heeft op agressie tijdens de ontwikkeling en bij volwassenen. Hoewel dopamine nodig is voor de passende expressie van agressief gedrag, blijft de precieze rol van dopamine en zijn receptoren bij het moduleren van agressie onbepaald (Nelson & Trainor, 2007).

¹⁵ Bijvoorbeeld in de substantia nigra, de middenhersenen, het ventrale tegmentale gebied en de hypothalamus (Cruciani, 2009)

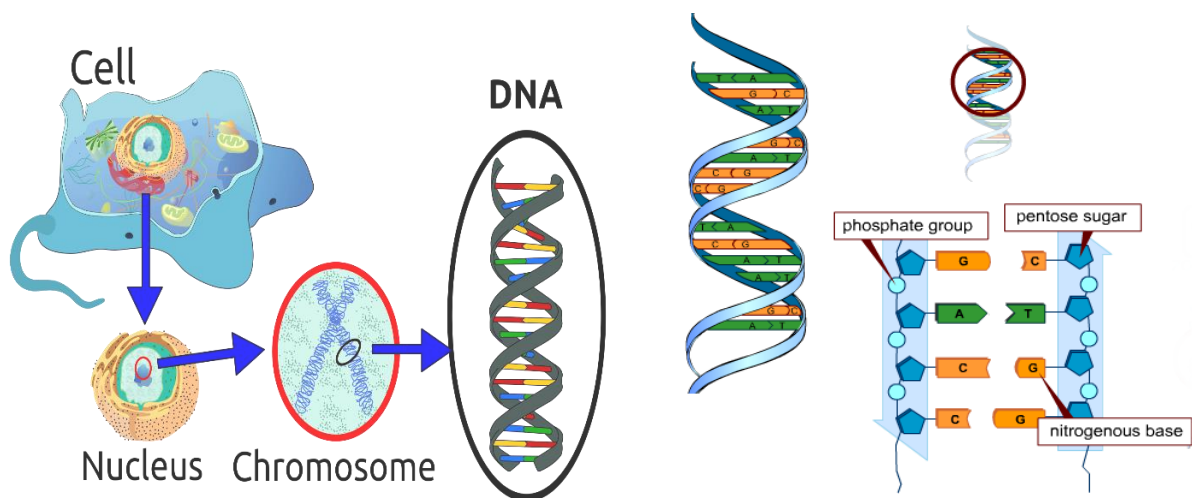
Een lage beschikbaarheid van D₂ en D₃-autoreceptoren in de middenhersenen is geassocieerd met hogere impulsiviteit. (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012) De invloed van de D₂-receptor op agressie wordt mogelijk gemedieerd door veranderingen in opwinding en stressresponsen, want de blokkering van D₂-receptoren leidt ook tot de vermindering van opwinding en stressreacties (Miczek K. A., Fish, De Bold, & De Almeida, 2002). Hierdoor zou agressie, die is geassocieerd met een verhoogde opwinding, verminderen (Nelson & Trainor, 2007).

4. Genetica van de neurotransmissie

4.1 basisprincipes van het genoom

Ons erfelijk materiaal is gelegen in de celkern van onze cellen en opgebouwd uit chromosomen. Deze chromosomen, ook wel het genotype genoemd, bevatten de genen die uiteindelijk zorgen voor onze individuele kenmerken, wat dan ons fenotype bepaalt. De chromosomen worden overgeërfd van de ene generatie op de andere. Een mens heeft tweeëntwintig paar chromosomen en één paar geslachtschromosomen. Vrouwen hebben bij deze laatste twee X chromosomen en mannen hebben een X en Y chromosoom. We hebben van elke chromosoom twee exemplaren, één dat we overerven van vader en één dat we overerven van moeder. Het is belangrijk te weten dat al ons erfelijk materiaal in elke cel van ons lichaam zit.

De DNA¹⁶ molecule waaruit de chromosomen zijn opgebouwd, bestaat uit drie basiscomponenten, namelijk een deoxyribose, een fosfaatgroep en één van de vier verschillende basen¹⁷. Het zijn deze vier basen die ervoor zorgen dat er een dubbele helix wordt gevormd, deze bestaat uit twee polynucleotideketens in tegenovergestelde richting. Elke DNA subeenheid die telkens bestaat uit een suiker, fosfaat en base, wordt een nucleotide genoemd. Drie nucleotiden coderen voor één aminozuur. De opeenvolging van deze nucleotiden, bij de mens zijn dit er ongeveer drie miljard, vervat alle informatie voor onze individuele kenmerken.



De informatie die het DNA bevat, moet worden getransporteerd buiten de kern. DNA wordt gevormd en vermenigvuldigd in de celkern maar de vorming van eiwitten gebeurt in het cytoplasma. Dit gebeurt via een proces van transcriptie en translatie, waarbij eerst vanuit de genen mRNA wordt overgeschreven¹⁸ die nadien wordt vertaald naar eiwitten. Afhankelijk van hun functie worden de eiwitten binnen de cel gehouden, ofwel buiten de cel gebracht waar ze dan respectievelijk hun specifieke functie kunnen uitoefenen.

¹⁶ DNA is de afkorting van desoxyribonucleïnezuur

¹⁷ Namelijk cytosine, thymine, adenine en guanine.

¹⁸ Het proces van overschrijven wordt transcriptie genoemd.

Mensen vertonen een hoge graad van genetische variatie. Deze verscheidenheid is afkomstig van mutaties in het DNA, ongeveer om de duizend nucleotiden in de opeenvolging van drie miljard is er één nucleotide verschil tussen twee individuen. Deze variaties in het genoom worden ook wel polymorfismen genoemd. In de meeste gevallen hebben deze DNA variaties geen effect op onze kenmerken, onze genen zijn immers slechts 5% van ons DNA. De rest (95%) wordt junk DNA genoemd. Het is zeker zo dat onze kenmerken niet alleen beïnvloed zijn door onze genen, maar ook door omgevingsfactoren.

Een stukje van het genoom is een locus, indien dit stuk verschillende sequenties bevat, bestaat dit uit verschillende allelen. Zo kan iemand homozygoot zijn voor een bepaald polymorfisme, wanneer hij op beide autosomen op een bepaalde positie een identieke sequentie heeft¹⁹. Als er één nucleotide verandering is spreken we van een 'single nucleotide polymorphism' (SNP) of puntmutatie. Naast deze puntmutaties zijn soms ook wijzigingen aanwezig in het DNA waarbij meerdere nucleotiden verdwenen of gemultipliceerd zijn. Zo komt er ongeveer om de 40.000 basenparen (bp) een repetitief DNA fragment, meestal een 2 bp lange repeat. Deze herhaling is heel variabel en maakt dat een individu op zijn autosomen dikwijls twee verschillende repeatlengtes bezit. Dit soort repetitieve sequenties worden ook wel microsatelliet markers of variabel aantal tandemherhalingen (VNTR) genoemd (Coucke).

4.2 Erfelijk antisociaal gedrag

'Lifetime' prevalentie schattingen voor volwassen antisociaal gedrag reikt zo hoog als 12,3% (Compton, Conway, Stinson, Colliver, & Grant, 2005). Elk antisociaal individu kost de samenleving tot tien keer meer dan hun gezonde collega's in de totale uitgaven van de gezondheidszorg en maatschappelijke dienstverlening (Scott, Knapp, Henderson, & Maughan, 2001). De erfelijkheid van antisociaal gedrag en de bijbehorende eigenschappen zijn bevestigd door tweeling- en adoptiestudies (Bouchard, Lykken, McGue, Segal, & Tellegen, 1990), met schattingen die aangeven dat de genetische achtergrond van een persoon goed is voor ongeveer 40-60% van de variatie van antisociaal gedrag (Rhee & Waldman, 2002; Brendgen, Vitaro, Boivin, Dionne, & Pérusse, 2006; Ferguson, 2010; Gunter, Vaughn, & Philibert, 2010). Het bewijs van de matige tot hoge erfelijkheid van antisociaal gedrag heeft de zoektocht op gang gebracht naar specifieke genen die verantwoordelijk kunnen zijn voor de variatie in dit fenotype.

De selectie van kandidaat-genen die geassocieerd worden met de ontwikkeling van onaangepast gedrag, is gevormd door vooraanstaande theorieën uit de neurobiologie (Nelson & Trainor, 2007; Siever, 2008). Deze genen zijn vooral van invloed op de modulatie van neurotransmitters. Traditioneel worden de serotonerge en catecholaminerge systemen beschouwd (Vassos, Collier, & Fazel, 2014). Zo werden in deze masterproef de genen 5-HTR_{1A}, 5-HTR_{1B}, 5-HTR_{2A}, 5-HTR_{2B}, SLC6A4, DRD₂, DRD₄, SLC6A3, COMT, MAOA, MAOB opgenomen.

¹⁹ Een persoon in heterozygoot als er op een bepaalde positie een verschillende sequentie is.

De analyse van de polymorfe markers in de functionele kandidaat-genen die coderen voor enzymen en receptoren die betrokken zijn bij de metabolische en regulerende paden die geassocieerd zijn met agressie is een efficiënte strategie om deze variaties te identificeren. De ontwikkeling van genoom-brede associatie benaderingen met behulp van single nucleotide polymorfismen verleent een grote vooruitgang in het zoeken naar nieuwe varianten vatbaar voor agressie-gerelateerde kenmerken over het gehele menselijk genoom. (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012)

Het gebrek aan bevestigde associaties met kandidaat-genen van agressief en/of antisociaal gedrag lijkt dan ook in contrast met de verwachtingen (Miles & Carey, 1997). Er is immers aanzienlijk succes bij het identificeren van genen die bijdragen tot een aantal neurologische aandoeningen (Murphy, et al., 2001).

Een deel van de verklaring is dat gedrag genetisch complex is, waardoor meerdere genetische varianten kunnen bijdragen tot bepaalde kenmerken in interactie met elkaar en het milieu (Moffit, 2005). De genen die gelinkt zijn met een specifieke aandoening hebben slechts een belangrijk effect bij een klein aantal personen, gewoonlijk 10%, die deze aandoeningen ontwikkelt (Murphy, et al., 2001). Statistische genetici hebben geschat dat een gen in een complexe aandoening slechts 1 tot 5% bijdraagt aan de totale aandoening of eigenschap (Risch & Merikangas, 1996; Risch N. J., 2000; Wright, Carothers, & Pirastu, 1999). Honderden of duizenden genen kunnen bijdragen aan de variatie van complexe eigenschappen zoals agressie en antisociaal gedrag (Plomin & Davis, 2009). Het dient ook benadrukt te worden dat de invloed van erfelijkheid op gedrag veranderd met de tijd. Zo zijn in de kindertijd zowel de genetische en omgevingsfactoren even belangrijk, terwijl in de volwassenheid de genetische factoren overheersen (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012). Ten tweede, in tegenstelling tot de duidelijk schadelijke ziekte fenotypes, zijn agressie en geweld complexe gedragingen en kunnen adaptieve functies hebben bij gematigde dosissen en bepaalde omgevingen. Met andere woorden, agressie en geweld bestaan op een continuüm wat maakt dat het waarschijnlijker is dat deze worden bepaald door vele genen met een matig of gering effect. Ten derde zijn veel grotere steekproeven nodig om interessante bevindingen te onthullen (Murphy, et al., 2001).

Op moleculair niveau hebben genetische associatiestudies verschillende polymorfismen onderzocht in essentiële genen die betrokken zijn bij neurotransmissie bij agressieve mensen en dieren. Het is belangrijk op te merken dat slechts enkele van de agressie geassocieerde polymorfismen invloed bleken te hebben op genexpressie en -functie (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012). Tot op heden zijn zeer weinig mechanismen aangetoond die het effect van een polymorfisme op genexpressie en fenotype bemiddelen. Een hypothese is dat polymorfismen zijn geassocieerd met andere markers in het genoom die kunnen ingrijpen op de uitwerking van het gen.

Dergelijke associaties werden gevonden tussen genetische variatie en DNA methylatie en worden allel-specifieke methylatie (ASM) genoemd (Meaburn, Schalkwyk, & Mill, 2010; Schalkwyk, et al., 2010; Shoemaker, Deng, Wang, & Zhang, 2010). Dit soort van associaties worden verondersteld betrokken te zijn bij complexe aandoeningen en gedrag (Provençal, Booij, & Tremblay, 2015).

De bijdrage van de reeds onderzochte polymorfismen is zwak en het is onwaarschijnlijk dat ze kunnen worden gebruikt om te helpen met geweldsrisico voorspelling. De toepassing van deze bevindingen in het strafrechtelijk systeem moeten dan ook met uiterste voorzichtigheid worden gedaan. Het idee dat een significante fractie van geweldsmisdrijven kan worden gerelateerd aan genetische aanleg krijgt echter steeds meer empirische steun. De integratie van dit concept in het criminologisch raamwerk kan leiden tot een aanzienlijke verbetering van de ontwikkeling van interventiestrategieën voor gewelddadige misdaad. In het bijzonder kan de identificatie van potentiële bio-markers voor risico op crimineel geweld helpen preventieve programma's op te stellen en resulteren in een significante vermindering van de duizelingwekkende sociaal-economische last van dit belangrijk probleem (Provençal, Booij, & Tremblay, 2015).

4.3 Serotonerge genetica

Serotoninereceptorgenen

De 5-HT_{1A}-receptor wordt gecodeerd door het 5-HTR_{1A} gen, gelegen op chromosoom 5q11.2-q13. De expressie ervan wordt gereguleerd door twee transcriptiefactoren, namelijk NUDR/Deaf-1 en Hes5. NUDR/Deaf-1 onderdrukt de expressie van somatodendritische 5-HT_{1A}-receptoren, maar dient als een transcriptieverhogingsmiddel bij niet-serotonerge neuronen die postsynaptische 5-HT_{1A}-receptoren bezitten. Er zijn enkele 5-HTR_{1A}-polymorfismen gevonden, het best gekarakteriseerde is een nucleotide vervanging van C naar G op positie -1019 stroomopwaarts vanwaar de vertaling start. Dit functionerend polymorfisme wordt geassocieerd met persoonlijkheidskenmerken (Lemondé, et al., 2003). Het C(-1019)G-polymorfisme ligt in het promotorgebied van het gen en het allel (-1019)G beïnvloedt de promotoractiviteit door het veranderen van de structuur over de 26 bp imperfecte palindroom dat de remmende transcriptiefactor NUDR bindt. De (-1019)G-variant van het 5-HTR_{1A}-gen correleert met verhoogde expressie van de presynaptische 5-HT_{1A}-receptoren en verminderde serotonerge neurotransmissie door een afname van de expressie van postsynaptische 5-HT_{1A}-receptoren (Albert & Le François, 2010). De dragers van het allel (-1019)G zijn minder agressief en gevoeliger voor neuroticisme en depressie (Lemondé, et al., 2003). Bovendien wordt het dragen van de (-1019)G-variant geassocieerd met vermijdingsgedrag in vergelijking met de dragers van het allel (-1019)C (Strobel, et al., 2003).

De humane 5-HT_{1B}-receptor is een 390 aminozuren lange peptide, gecodeerd door 5-HTR_{1B}, een gen dat zich op chromosoom 6q14.1 bevindt (Sanders, et al., 2001). Tweeënzeventig polymorfismen zijn ontdekt in de coderende sequentie en de aangrenzende 5'- en 3'-UTR²⁰ (Sanders, Duan, & Gejman, 2002).

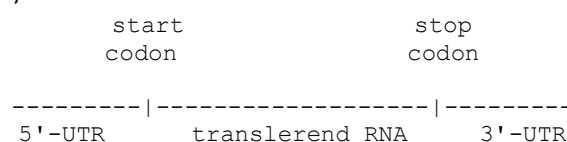
Een functioneel polymorfisme G861C (rs6296), die de affiniteit van de ligand-receptor interactie verandert in de 5-HT_{1B}-receptormolecule, is geassocieerd met antisociaal alcoholisme (Lappalainen, et al., 1998). Het homozygote genotype 861C/C is ook geassocieerd met verhoogde agressie bij kinderen (Davidge, et al., 2004) en suïcidaal gedrag (New, et al., 2001).

In het promotorgebied van 5-HTR_{1B} werd een polymorfe nucleotide substitutie A(-161)T gevonden (Duan, et al., 2003). Dit polymorfisme reguleert de transcriptie-activiteit van 5-HTR_{1B} door de sequentie op de bindingsplaats van de transcriptiefactor SP-1 te beïnvloeden. Zouk *et al.* (2007) vonden dat de marker A(-161)T een rol zou kunnen spelen bij de aanleg voor zelfdoding via het bemiddelen van impulsief agressief gedrag. Deze observaties werden echter niet gerepliceerd (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012).

Conner *et al.* (2010) rapporteerden dat de associatie tussen 5-HTR_{1B} en agressie kan verklaard worden door het complexe samenspel van verschillende polymorfe markers. Deze markers hebben tegengestelde effecten op de expressie van 5-HTR_{1B}. De marker rs13212041 A/G bevindt zich op de bindingsplaats voor microRNA miR-96 in het 3'-UTR van het gen en de beïnvloeding van de regulerende activiteit van miR-96 speelt een belangrijke rol in de relatie tussen 5-HTR_{1B} en agressie (Jensen, et al., 2009). Allel G van rs13212041 verstoort de interactie van miR-96 met zijn bindingsplaats hierdoor wordt het inhiberend effect van dit microRNA op 5-HTR_{1B} expressie verminderd. Conner *et al.* (2010) vonden drie lage expressie haplotypes met het allel A van rs13212041, een haplotype met allel A en intermediaire expressie van het 5-HTR_{1B}-gen en twee haplotypes met allel G van rs13212041 en hogere expressieniveaus van de receptor. Mannelijke dragers van de hogere expressie haplotypes vertonen meer agressief gedrag in vergelijking met de dragers van de andere haplotypes.

Het HTR_{2A}-gen dat de 5-HT_{2A}-receptor codeert, bevindt zich op de lange arm van chromosoom 13 op positie 13q14-q21 (Sparkes, et al., 1991). Hoewel bijna 300 verschillende puntmutaties binnen HTR_{2A} zijn geïnventariseerd, zijn slechts enkele goed gedocumenteerd (Serretti, Drago, & De Ronchi, 2007).

²⁰ Het three prime untranslated region (3'-UTR) is het deel van mRNA die onmiddellijk volgt op het translatie stopcodon. De translatie van mRNA naar een eiwit begint aan het 5' UTR en eindigt bij het 3'UTR (Mignone, Gissi, Liuni, & Pesole, 2002).



Zo toonde voor marker T102C (rs6313) het homozygote genotype CC een associatie met agitatie en agressie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (Lam, Tang, Ma, Zang, & Chiu, 2004). De marker G(-1438)A werd gerelateerd met een verhoogde impulsiviteit bij normale personen (Nomura, et al., 2006) en alcoholisten (Preuss, Koller, Bondy, Bahlmann, & Soyka, 2001).

Bevilacqua *et al.* (2010) rapporteerden de vondst van een *nonsense* mutatie in het gen coderend voor de 5-HT_{2B}-receptor, die specifiek en heel vaak (allel frequentie meer dan 1%) in een genetisch geïsoleerde Finse populatie teruggevonden werd. De mutatie resulteert in het prematuur stopcodon dat de synthese van het functionele receptoreiwit buiten werking stelt en geassocieerd is met ernstige impulsiviteit in homozygote individuen voor deze mutatie.

Serotonine transporter gen

De serotonine transporter²¹ wordt tot expressie gebracht in de hersenen, bloedplaatjes, placenta en longen. De activiteit van de transporter wordt vooral gezien in het raphe nucleaire complex, maar serotonine transporters zijn waargenomen in de amygdala, thalamus, hypothalamus, substantia nigra en locus coeruleus (Williams College Neuroscience, 1998). Hij is verantwoordelijk voor het terughalen van serotonine uit de synaptische spleet naar de presynaptische neuron (Greenberg, et al., 1999). De serotonine transporter is vergelijkbaar met andere biogene amine transporters en maakt deel uit van een familie van natrium (Na⁺) en chloride (Cl⁻) afhankelijke transporters (Williams College Neuroscience, 1998). Het is een selectieve transporter, hierdoor is er dus geen invloed op andere neurotransmitters (Murphy, et al., 2001). Het SLC6A4 gen codeert voor het serotonine transporteiwit en ligt op chromosoom 17q11.2. Hoewel verschillende soorten mRNA van het gen zijn gevonden, lijken alle transporters afkomstig te zijn van een gemeenschappelijk gen (Weizmann Institute of Science, 2015).

In het promotorgebied van het SLC6A4 gen werd een functioneel insertie/deletie polymorfisme (5-HTTLPR) gevonden, het bevindt zich stroomopwaarts van de plaats waar de transcriptie start. Het lange (L) allel van de serotonine transporter polymorfisme bevat een 44 bp lange insertie met 16 herhalingen terwijl het korte (S) allel slechts 14 herhalingen heeft (UniProt Consortium, 2002-2015). De lange variant heeft een hogere basale activiteit en expressie ten opzichte van de korte variant die wordt gekenmerkt door lage expressie van serotonine transporters (Lesch, et al., 1996). Het korte polymorfisme leidt tot een 25-50% vermindering van expressie van de serotonine transporter in menselijk weefsel (Greenberg, et al., 1999). Wat op zijn beurt leidt tot verhoogde serotonineniveaus in de synaps (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012). De toename van de transcriptie efficiëntie bij het homozygote lange genotype resulteert in een verhoogde serotonine heropname wat zorgt voor een vermindering van synaptische serotonine en bijgevolg het risico op agressie en antisociaal gedrag verhoogt (Ficks & Waldman, 2014).

²¹ De serotonine transporter (SERT) of de 5HT-transporter (5HTT)

Het 5-HTTLPR polymorfisme is uitgebreid bestudeerd in relatie tot de persoonlijkheid en psychiatrische stoornissen en een aantal studies hebben aangetoond dat het genotype van 5-HTTLPR is geassocieerd met verschillende depressie- en angstgerelateerde persoonlijkheidskenmerken (Schinka, Busch, & Robichaux-Keene, 2004). Zo vertonen personen met één of twee exemplaren van het korte allel een hogere prevalentie en ernstigere vormen van emotionele stoornissen, deze omvatten angst, depressie, impulsiviteit, vijandigheid, woede, *novelty seeking* en slechtere therapeutische respons op selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) (Hallikainen, et al., 1999; Lesch & Merschdorf, 2000; Gerra, et al., 2005; Silva, et al., 2010). Er werden ook correlaties gevonden tussen het polymorfisme en agressief gedrag bij mensen. Het korte allel bleek verband te houden met een hogere neiging tot geweld en de aanwezigheid van het genotype SS verklaarde 5% van de interindividuele variatie in agressief gedrag bij mensen. Ondanks enige inconsistentie in de resultaten toonde het S-allel een significante associatie met verhoogde agressie en impulsiviteit (Davidge, et al., 2004; Gerra, et al., 2005; Silva, et al., 2010).

De discrepanties in associatiestudies kunnen verklaard worden door de mogelijkheid dat meerdere biologische en ecologische factoren de relatie tussen de 5-HTTLPR en zelfmoord of agressie beïnvloeden (Bortolato, et al., 2013). Zo kunnen etnische en/of socio-culturele componenten ook een invloed hebben op de associatie van 5-HTLLPR polymorfe variaties en agressie (Noskova, et al., 2008).

Andere onderzoekslijnen suggereren dat de relevantie van 5-HTLLPR ten opzichte van agressie kan verband houden met specifieke gen-omgevingsinteracties. Canli T. *et al.* (2006) vonden 'life stressors' die de functionele verbindingen in de amygdala en hippocampus beïnvloeden onder invloed van de serotonine transporter genotype. Zo werden mannen en vrouwen geïnstrueerd om schokken toe te dienen aan een persoon als straf voor onjuiste antwoorden in een geheugentaak. In de praktijk werden geen schokken geleverd. De helft van de deelnemers werden onderworpen aan een fysieke stressfactor, een onvoorspelbare luchtstroom naar de keel, terwijl de andere helft niet. Mannen maar niet vrouwen die homozygoot zijn voor het allel van het korte serotonine transporter gen dienden eerder schokken toe in stressvolle omstandigheden, terwijl er geen genotypische verschillen waren met de controlegroep. Deze interactie kan worden gemedieerd door verschillen in dreigingsperceptie, aangezien individuen met het korte allel een toename vertoonden in activatie van de amygdala als reactie op angst-inducerende afbeeldingen.

De associatie tussen de korte variant van 5-HTTLPR en agressie kan ook afhangen van het functioneren van de prefrontale cortex, in een wijze vergelijkbaar met wat zou kunnen worden verondersteld van het therapeutisch effect van SSRI's (Nelson & Trainor, 2007).

Een andere SNP (rs25531) bestaande uit een A-G substitutie in het 6de-motief²² stroomopwaarts in de 5-HTTLPR locus beïnvloedt de binding van Activator Proteïne-2 (AP2). Dit is een transcriptie onderdrukker van de serotonine transporter. Het G-allel van het rs25531 is geassocieerd met lage serotonine transporter mRNA-expressie, wat het vergelijkbaar maakt met het S allel van 5-HTTLPR, terwijl het A-allel geassocieerd is met een hoge mate van mRNA-expressie, wat dan weer vergelijkbaar is met het L allel van 5-HTTLPR (Hu, et al., 2006). Daarom analyseerden recentere studies 5-HTTLPR en rs25531 als systeem waarbij het L_A allel²³ wordt geassocieerd met een hoge transporter functionaliteit, terwijl de S en L_G²⁴ allelen gekoppeld zijn aan minder serotonine transporter expressie. (Bortolato, et al., 2013)

Het polymorfisme Val-425 van SLC6A4 lijkt samen te hangen met een gevoeligheid voor obsessieve-compulsieve stoornis (OCD). Ook gaan genetische variaties in het serotonine transporter gen de genetische gevoeligheid voor alcoholisme bepalen. (UniProt Consortium, 2002-2015)

4.4 Dopaminerge genetica

Dopaminereceptorgenen

De receptoren van de D₁-achtige onderfamilie worden gecodeerd door de genen DRD1 en DRD5. De leden van de D₂-achtige onderfamilie worden gecodeerd door de genen DRD2, DRD3 en DRD4 (Buckholtz, et al., 2010).

Dopaminerge polymorfismen zoals van DRD2 en DRD4 kunnen leiden tot verschillende vormen van psychopathologie. DRD2 is gelokaliseerd op chromosoom 11 op plaats 11q23 (Grandy, et al., 1989). D₂-receptoren worden gevonden doorheen het lichaam, maar vooral in het striatum, de hypofyse, de amygdala, de caudatus, putamen en andere gebieden van de hersenen (Mirenowicz & Schultz, 1996). Voor deze receptor werden er twee gesplitste isovormen gevonden, een lange en korte (Itokawa, Arinami, Futamura, Hamaguchi, & Toru, 1993). De korte isovorm van DRD2 (D₂S) bevindt zich voornamelijk op presynaptische neuronen en functioneert als een autoreceptor door het reguleren van neurotransmissie via het beïnvloeden van feedbackmechanismen en de synthese, opslag en afgifte van dopamine (Missale, Nash, Robinson, Jaber, & Caron, 1998). Dit polymorfisme wordt beschouwd als een risico voor antisociale fenotypes. Draggers ervan hebben immers minder D₂-receptoren in vergelijking met dragers van de lange variant (Berman & Noble, 1995), de glucosetofwisseling is afgenomen in de hersenen (Noble, Gottschalk, Fallon, Ritchie, & Wu, 1997). Ze reageren meer op spanningen (Berman & Noble, 1997) en vertonen verminderde dopaminerge activiteit in het centrale zenuwstelsel (Berman & Noble, 1995).

²² genetisch patroon dat van de ene generatie op de andere wordt doorgegeven

²³ het lange allel van 5-HTTLPR met de A variant van rs25531

²⁴ het lange allel van 5-HTTLPR met de G variant van rs25531

De korte DRD2 wordt gezien als een bijdrager aan het beloning-deficiëntiesyndroom bij de mens (Blum, et al., 1995). De lange isovorm (D₂L) bevindt zich op postsynaptische neuronen en zorgt voor een klassieke neurotransmissie (Missale, Nash, Robinson, Jaber, & Caron, 1998).

Daarnaast toonden DRD2 polymorfismen een associatie met het voorafgaande slachtofferschap van toekomstige daders (Vaske, Wright, & Beaver, 2011), agressie bij kinderen (Zai, et al., 2012) en de interactie met godsdienstigheid om delinquentie betrokkenheid als volwassene te voorspellen (Beaver, Nedelec, Wilde, Lippof, & Jackson, 2011).

DRD4 is in kaart gebracht op chromosoom 11 op plaats 11p15.5 (Gelernter, Kennedy, van Tol, Civelli, & Kidd, 1992). De D₄-receptor wordt gevonden in gebieden van de hersenen die verantwoordelijk zijn voor de expressie van emoties en de bevordering van cognitieve vermogens. Het D₄-receptor gen reguleert aandachtsprocessen, is gedeeltelijk verantwoordelijk voor motivatie en is geassocieerd met verkennend gedrag (Schmidt, Fox, Perez-Edgar, Hu, & Hamer, 2001). Er is een VNTR allel met 7 herhalingen gevonden van DRD4 deze leidt tot een afgezwakte intracellulaire respons op dopamine en ook kan coderen voor een postsynaptische receptor die gevoelig is voor dopamine (Asghari, et al., 1995).

Er zijn geen individuele effecten van DRD2 en DRD4 op antisociale fenotypes en psychologische afwijken maar er is wel een wisselwerking gevonden die een deel van de variatie in antisociaal gedrag voorspelt (Beaver, et al., 2007). Daarmee wordt bewijs geleverd van een gen-gen interactie voor antisociaal gedrag.

Dopamine transporter gen

De dopamine transporter (DAT₁) gecodeerd door het gen SLC6A3 is een membraaneiwit dat verantwoordelijk is voor de overdracht van dopamine uit de synaptische spleet terug naar de presynaptische neuron. Het gen is gelokaliseerd op chromosoom 5p15.3 (Vandenbergh, et al., 1992).

In het 3'UTR van het dopamine transporter gen is een VNTR met 3 tot 13 kopieën van 40 bp tandem herhalingen gevonden waarbij allelen 9 en 10 de meest voorkomende zijn (Vandenbergh, et al., 1992). Deze VNTR bleek te interageren met een andere VNTR die zich in intron 8 bevindt en bestaat uit een 8 bp herhaling die het risico op ADHD beïnvloedt (Franke, et al., 2008; 2010). De lengte van de 3'UTR VNTR correleert met expressieniveaus van het DAT₁-gen, waarbij allel 10 het meest tot expressie komt (VanNess, Owens, & Kilts, 2005). Het 3'UTR VNTR van het DAT₁-gen beïnvloedt ook de responsiviteit van het menselijke beloningssysteem, waarbij allel 9 wordt geassocieerd met een hogere activiteit van het ventrale striatum bij het verwachten van een beloning in vergelijking met het 10-repeat allel (Dreher, Kohn, Kolachana, Weinberger, & Berman, 2009).

Aangezien de dopaminerge stimulering van het striatum een belangrijke rol speelt bij het mediëren van impulsiviteit en temperament kunnen functionele varianten van het DAT₁-gen geassocieerd met synaptische beschikbaarheid van dopamine in het striatum onrechtstreeks betrokken zijn bij agressie-gerelateerde kenmerken (Lee & Ham, 2008).

Er werd ook een associatie aangetoond tussen het 10-repeat allel van het 3'UTR VNTR en verschillende vormen van antisociaal gedrag zoals pathologisch gokken, gewelddadige criminaliteit en een neiging tot is een criminele carrière (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012).

5. Afbraakenzymen

Er zijn twee soorten enzymen verantwoordelijk voor de afbraak van catecholamines²⁵ in de hersenen: monoamine oxidase (MAO) en catechol-O-methyltransferase (COMT).

Als agressief gedrag wordt versterkt door catecholaminerge activiteit dan zou een lager niveau of lagere activiteit van COMT en MAO-A agressie en het risico op afwijkend gedrag indirect moeten verhogen, aangezien dit resulteert in een tragere inactivering van catecholamines (Volavka, Bilder, & Nolan, 2004). Deze voorspelling wordt ondersteund door de meeste, maar niet alle waarnemingen bij knaagdieren en mensen. Mannelijke muizen waarbij het COMT-gen of MAO-A gen verwijderd is vertonen verhoogde agressie (Gogos, et al., 1998; Cases, et al., 1995) wat impliceert dat deze enzymen betrokken zijn bij de remming van agressief gedrag (de Almeida, Ferrari, Parmigiani, & Miczek, 2005).

Catechol-O-methyltransferase

COMT katalyseert de overdracht van een methylgroep van S-adenosyl-methionine (SAM) naar een hydroxylgroep op een catechol kern hetgeen leidt tot inactiviteit van de neurotransmitter. COMT is een intracellulair enzym in de postsynaptische neuron (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012). Het menselijke COMT-gen werd gevonden op chromosoom 22q11.21 (Winqvist, Lundstrom, Salminen, Laatikainen, & Ulmanen, 1991).

De catechol-O-methyltransferase activiteit wordt geregeld door een gemeenschappelijk functioneel enkelvoudig nucleotide polymorfisme dat gepaard gaat met drie- tot viervoudige variatie in enzymatische activiteit onder homozygote personen, terwijl een tussenliggend biochemisch fenotype wordt waargenomen bij heterozygote individuen (Aksoy, Kliner, & Weinshilboum, 1993). Een G/A transitie werd gevonden op codon 158 van het membraangebonden COMT-gen, wat overeenkomt met codon 108 van het cytoplasmatische COMT-gen. Dit resulteert in een methionine in plaats van valine (Lotta, et al., 1995; Lachman, et al., 1996). Methionine (108/158) codeert voor lage-activiteit (L-allel), terwijl valine (108/158) codeert voor de hoge activiteit variant (H-allel) (Rujescu, Giegling, Gietl, Hartmann, & Möller, 2003; Strous, Bark, Parsia, Volavka, & Lachman, 1997).

Dit polymorfisme is relevant vanwege de halvering in de enzymatische activiteit van de Met-158 variant ten opzichte van het Val-158 allel (Strous, Bark, Parsia, Volavka, & Lachman, 1997). Het Met-158 allel van het COMT-gen is geassocieerd met verschillende psychiatrische afwijkingen die samenhangen met of een voorspeller zijn van agressie, zoals agressieve persoonlijkheidskenmerken (Rujescu, Giegling, Gietl, Hartmann, & Möller, 2003; Kulikova, et al., 2008), neiging tot fysiek geweld (Rujescu, Giegling, Sato, & Möller, 2003), agressiviteit en overlast bij patiënten met schizofrenie (Strous, Bark, Parsia, Volavka, & Lachman, 1997; Lachman, Nolan, Mohr, Saito, & Volavka, 1998; Zammit, et al., 2004) en verhoogde impulsiviteit bij vrouwen met borderline persoonlijkheidsstoornis (Wagner, et al., 2010).

²⁵ zoals dopamine, adrenaline en noradrenaline

Bovendien wordt het homozygoot dragen van het Met-allel beschouwd als een belangrijke voorspeller van agressief gedrag in de adolescentie (Albaugh, et al., 2010).

De pathofysiologische rol van het Val158Met polymorfisme in de ontwikkeling van agressieve omstandigheden resulteert in verhoogde niveaus van catecholamines bij homozygoten Met/Met vanwege de verminderde afbraak door de lage werkzaamheid van de Met-158 variant van het COMT-gen (Strous, et al., 2009).

Monoamine oxidase

Monoamine oxidasen zijn flavine-adenosine-dinucleotide enzymen die een cruciale rol spelen in de metabolisatie van biogene aminen in het centrale en perifere zenuwstelsel. De twee isovormen, MAO-A en MAO-B, verschillen niet alleen in moleculegewicht, respectievelijk 527 en 520 aminozuren, alsook in inhibitor gevoeligheden en substraat affiniteiten (Bortolato, et al., 2013). MAO-A oxideert bij voorkeur biogene aminen zoals serotonine, adrenaline en noradrenaline en levert tijdens de hersenontwikkeling hiervoor de belangrijkste enzymatische stappen. MAO-B speelt een rol in de dopamine metabolisatie en degradeert voedingsaminen zoals fenylethylamine (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012; Shih, Chen, & Ridd, 1999). Het is opmerkelijk dat MAO-A eerst tot expressie komt, zo zijn bij de geboorte de concentraties reeds op het niveau van de volwassenheid. Terwijl MAO-B alleen postnataal verschijnt en vertoont vervolgens een sterke toename (Nicotra, Pierucci, Parvez, & Senatori, 2004).

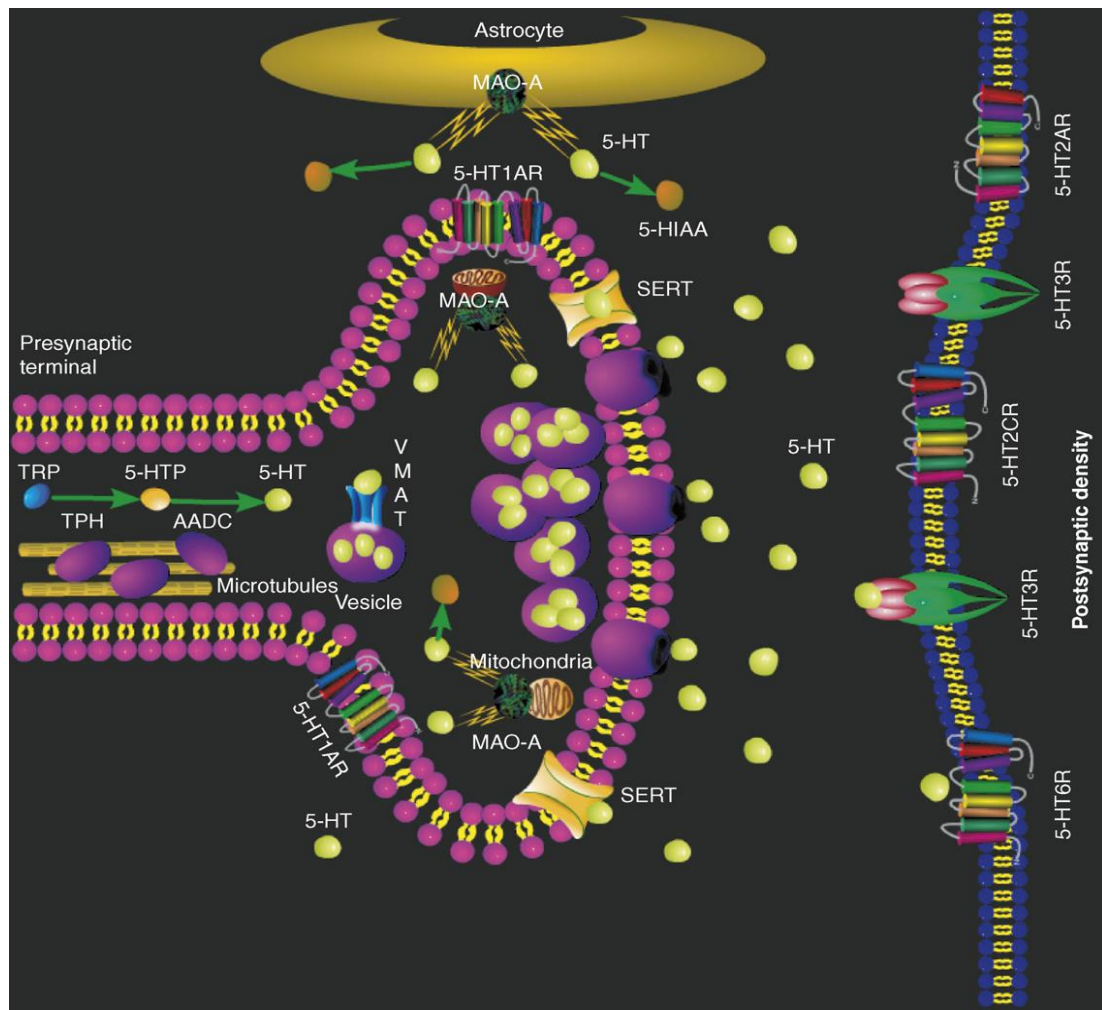
MAO-A katalyseert de oxidatieve deaminering van biogene aminen, waardoor het een belangrijke regulator is van neurotransmissie in monoaminerge synapsen in de gehele hersenen (Shih, Chen, & Ridd, 1999). Het speelt dus een specifieke en cruciale rol in het reguleren van de *release* en opruimen van serotonine en noradrenaline tijdens de ontwikkeling.

Bij de meeste gewervelde diersoorten wordt dopamine metabolisatie gedaan door beide vormen van monoamine oxidase. Het relatieve belang van MAO-A in de regulatie van dopamine wordt echter onderstreept door de bevinding dat bij muizen zonder MAO-A de concentratie van hersenserotonine en noradrenaline drastisch is gedaald in vergelijking met een te verwaarlozen daling van dopamine. Er worden geen vergelijkbare veranderingen waar genomen bij MAO-B-deficiëntie (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008).

Ook de verdelingspatronen van monoamine oxidasen zijn opvallend verschillend. Zo is MAO-A gelokaliseerd op het buitenste mitochondriale membraan in de presynaptische uiteinden van catecholaminerge neuronen en in de astrocyten²⁶. Door zijn positie bepaalt het dus de beschikbaarheid van monoamine neurotransmitters in de synaptische blaasjes en de daaropvolgende extrasynaptische inactivering na afgifte (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008; Nelson & Trainor, 2007). Daarnaast is MAO-A ook overvloedig aanwezig in perifere weefsels zoals de placenta, de lever en het maag-darmkanaal (Bortolato, et al., 2013).

²⁶ stervormige cel in het centrale zenuwstelsel

MAO-B komt in het centrale zenuwstelsel vooral voor in de cellichamen van serotonerge neuronen, histaminerge neuronen en gliacellen. In perifere weefsels wordt het als enige isovorm uitgedrukt in bloedplaatjes en lymfocyten (Bortolato, et al., 2013).



De genen van beide monoamine oxidasen²⁷ zijn toegewezen aan aangrenzende plaatsen op het X-chromosoom positie Xp11.3 (Kniffin, et al., 2014) . Ze bestaan uit 15 exons met identieke intron-exon organisatie. MAOA en MAOB vertonen 70% gelijkheid in aminozuursequentie (Shih, Chen, & Ridd, 1999).

Gewelddadig en antisociaal gedrag zijn waarschijnlijk gerelateerd aan complexe milieu- en sociale omstandigheden, maar erfelijke factoren zijn eveneens betrokken. Er bestaat een duidelijk verband tussen genetische variatie en agressie voor MAO-A. Zo is er een verlies-van-functie mutatie (C936T) gevonden van MAOA bij een Nederlandse familie die resulteert in het Brunner syndroom. De mutatie produceert een voortijdig stopcodon in de achtste exon van MAOA. De ziekte wordt gekenmerkt door een duidelijke neiging om agressief en gewelddadig te reageren op kleine stressoren. De mannen uit de familie die een functioneel knock-out gen hadden, vertoonden een multigenerationeel antisociaal fenotype met verlies

²⁷ Het gen van MAO-A is MAOA en het gen van MAO-B is MAOB

van impulscontrole en een patroon van gewelddadig crimineel gedrag zoals verkrachting, aanranding, poging tot moord, brandstichting, etc. Daarnaast werden ook borderline mentale retardatie, stereotiepe handbewegingen en slaapstoornissen waargenomen (Brunner, Nelen, Breakefield, Ropers, & van Oost, 1993). Deze symptomen van het Brunner syndroom zijn ook te vinden bij MAOA knock-out muizen (Cases, et al., 1995).

MAO-A-deficiëntie leidt tot hoge niveaus van serotonine en noradrenaline in de hersenen daarnaast zijn er lage concentraties van normetanefrine, tyramine, 5-HIAA, homovanillic zuur (HVA) en vanillylmandelic zuur (VMA) in de urine (Brunner, Nelen, Breakefield, Ropers, & van Oost, 1993) waaruit kan worden geconcludeerd dat de aangemaakte neurotransmitters in het neurale circuit blijven zonder te worden afgebroken. Maar aangezien MAO-A een direct effect heeft op het serotonine en catecholamine metabolisme, is het moeilijk om te bepalen welke van deze neurotransmittersystemen verantwoordelijk is voor de effecten op impulsieve agressie (Strous, Bark, Parsia, Volavka, & Lachman, 1997).

Deze stijging van agressief gedrag is in tegenstelling met de bekomen effecten van monoamine oxidase remmers, deze verminderen immers agressie bij volwassen muizen en ratten (Ferrari, Palanza, Parmigiani, de Almeida, & Miczek, 2005).

De rol van MAOA in gewelddadig gedrag kan weerspiegeld worden door neurologische ontwikkelingsveranderingen in de homeostatische regulatie van serotonerge, dopaminerge en noradrenerge neurotransmissie. Deze systemen zijn immers betrokken in de ontwikkeling van de agressie pathway (Bortolato & Shih, 2011).

Zo gaat overvloedig veel serotonine gedurende de ontwikkeling een nadelige invloed impliceren op de manifestatie van pathologische agressie (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008). De farmacologische onderdrukking van MAO-A gaat immers de ontwikkelingsspecifieke cytoarchitectonische afwijkingen in de sensorische cortex van MAOA-deficiënte muizen alleen repliceren wanneer het wordt toegediend tijdens een kritieke periode van de ontwikkeling. Door vroegtijdige postnatale farmacologische vermindering van serotonine, echter niet van catecholamines, kunnen de neurostructurele veranderingen veroorzaakt door MAO-A-deficiëntie worden hersteld (Cases, et al., 1996). Hieruit kunnen we concluderen dat het MAO-A-deficiëntie tijdens de ontwikkeling is die leidt tot het Brunner syndroom.

Recent bewijsmateriaal bij MAO-A deficiënte muizen heeft aangetoond dat de rol van MAO-A in agressie wordt gemedieerd door veranderingen in de N-methyl-D-aspartaat glutamaat receptor (Bortolato, et al., 2012) in de prefrontale cortex. Deze vaststelling kan de beperkingen in sociale informatieverwerking en omgevings-activiteit onderbouwen (Stetler, et al., 2014).

Met inachtneming van de betrokkenheid van serotonerge, dopaminerge en noradrenerge neurotransmissie in de regulatie van agressie, geeft onderzoek naar MAO-A een beeld over de veranderingen in de neurale circuits die veroorzaakt kunnen worden door neurologische ontwikkelingsstoornissen van deze neurotransmissie systemen (Stetler, et al., 2014). Zo zou MAOA een genetische route kunnen zijn die verantwoordelijk is voor de consistente observatie dat lage serotonerge omzetting een sterke voorspeller is voor een hoge mate van impulsieve agressie. (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008)

Een uitgebreid bestudeerde genetische factor van antisociaal en gewelddadig gedrag is het MAOA-uVNTR, stroomopwaarts gelegen in het promotorgebied van MAOA. Het is een 30 bp lang functioneel polymorfisme met wisselend aantal tandem herhalingen. Bij de mens zijn er sequenties waargenomen met 2, 3, 4, 5 of 3,5 herhaalde exemplaren (Sabol, Hu, & Hamer, 1998). De MAOA varianten hebben verschillende niveaus van transcriptie efficiëntie. De lage activiteit variant (MAOA-L) is minder efficiënt en leidt dus tot een hogere concentratie van serotonine dan de hoge activiteit variant (MAOA-H), deze is efficiënter en leidt tot een lagere concentratie van serotonine (Viding & Frith, 2006). *In vitro* experimenten geven aan dat de varianten kunnen resulteren in twee-tot tienvoudige verschillen in transcriptieactiviteit van MAOA (Sabol, Hu, & Hamer, 1998).

De lage transcriptie efficiëntie van het 3-repeat allel leidt tot verminderde katalytische MAO-A activiteit en dus meer serotonine in de synaps. Terwijl de verhoogde efficiëntie van het 4-repeat allel resulteert in een verhoogde MAO-A activiteit. Van de minder voorkomende allelen, heeft het 3,5-repeat allel bewijs geleverd van activiteit gelijk aan die van het 4-repeat en wordt dus beschouwd als hoge activiteit variant²⁸ (Kim-Cohen, et al., 2006). Guo et al. (2008) vonden dat het zeldzame uVNTR allel met 2 herhalingen een lage expressie variant was van MAOA dat overeenkwam met slechts 25-30% van de activiteit van het 4-repeat allel. Het 2-repeat allel wordt dan ook meestal gegroepeerd met het 3-repeat als lage activiteit variant²⁹ (Kim-Cohen, et al., 2006). Classificatie van het 5-repeat-allel is inconsistent over verschillende studies (Ficks & Waldman, 2014). De minder functionerende varianten van de MAOA-uVNTR polymorfismen worden geassocieerd met verhoogd antisociaal gedrag en impulsieve reactieve agressiviteit. Dus zowel het volledig ontbreken van MAO-A activiteit en verhoogde MAO-A activiteit in de fysiologische keten gaan gepaard met toegenomen agressief gedrag (Nelson & Trainor, 2007).

Caspi *et al.* (2002) rapporteerden een specifieke gen-omgeving interactie met het lage activiteit polymorfisme van MAOA in een cohort van subjecten in een longitudinale studie in Nieuw-Zeeland.

²⁸ De allelen met 4 en 3,5 herhalingen worden gegroepeerd bij de hoge activiteit MAOA-varianten (H-MAOA)

²⁹ De allelen met 3 en 2 herhalingen worden gegroepeerd bij de lage activiteit MAOA-varianten (L-MAOA)

Misbruikte kinderen met een lage MAOA activiteit variant vertoonden meer antisociaal gedrag, een grotere prevalentie van gedragsproblemen en een grotere kans te worden veroordeeld voor geweldsdelicten dan misbruikte kinderen met een hoge MAOA activiteit variant. Bij kinderen die niet misbruikt werden, had het polymorfisme geen effect op deze gedragsmetingen.

De effecten van de polymorfismen, hierboven beschreven, lijken dus te interageren met de omgevingen en zo gedrag te beïnvloeden. Verder onderzoek heeft uitgewezen dat de lage activiteit varianten van MAOA niet zorgen voor een inherente neiging tot agressie, hun invloed op deze eigenschap wordt gemedieerd door vroege blootstelling aan trauma, mishandeling en/of andere gelijktijdige risicofactoren, met inbegrip van opvoedingsstijl (Pickles, et al., 2013; Caspi, et al., 2002; Fowler, et al., 2007; Kim-Cohen, et al., 2006; Williams, et al., 2009; Fergusson, Boden, Horwood, Miller, & Kennedy, 2011; Beaver, Nedelec, Wilde, Lippof, & Jackson, 2011). Dergelijke interacties kunnen het ontstaan van pathologische vormen van agressief gedrag moduleren. Dit genotype-omgeving interactie model verklaart waarom de effecten van een aantal neurochemische paden op agressie afhankelijk zijn van ervaringen en omgevingsfactoren. Bepaalde genetische achtergronden kunnen dus zorgen voor weerstand tegen ongunstige omgevingsomstandigheden (Nelson & Trainor, 2007). Het kan de verschillen in kwetsbaarheid tussen individuen met identieke genotypes of opgegroeid in dezelfde omgeving verklaren.

De lage activiteit varianten van het MAOA-uVNTR genotype leiden tot een algemeen verhoogde reactiviteit op negatieve stimuli en daarmee ook verhoogde weergave van agressief gedrag (Kuepper, Grant, Wielpuetz, & Hennig, 2013). Eisenberger *et al.* (2007) toonde een effect van de lage activiteit MAOA-uVNTR polymorfismen op woede en reactieve, impulsieve agressiviteit aan. Omgekeerd worden L-MAOA-varianten bij gedetineerden negatief geassocieerd met proactieve agressie (Tikkanen, et al., 2011). Gezien het overwicht van proactieve agressie trekjes bij gewelddadige delinquenten, is deze achtergrond in strijd met de associatie tussen L-MAOA en crimineel geweld (Stetler, et al., 2014). Er moet echter nogmaals worden opgemerkt dat reactieve en proactieve agressie vaak gecorreleerd zijn (Vitaro & Brendgen, 2005) en een gemeenschappelijke genetische basis hebben (Baker, Raine, Liu, & Jacobson, 2008). Voortbouwend op deze gedachte kan worden gesteld dat de endofenotypische afwijkingen geassocieerd met L-MAOA allelen kunnen leiden tot een sterkere aanleg voor het tentoonspreiden van lichamelijk geweld, wat een gemeenschappelijk kenmerk is van zowel reactieve als proactieve agressie (Stetler, et al., 2014).

Eisenberger *et al.* (2007) toonden ook aan dat de associatie tussen *trait-measures* van reactieve agressiviteit en het MAOA-uVNTR genotype worden beïnvloed door dACC³⁰-reactiviteit op sociale uitsluiting.

³⁰ Dorsale anterieure cingulate cortex

Aldus is het waarschijnlijk dat vroege traumatische ervaringen, samen met lage activiteit MAOA-varianten kunnen resulteren in blijvende veranderingen van socio-emotionele cognitie (Bortolato, et al., 2013).

Dit concept suggereert een tekortkoming in de neurale systemen voor emotionele regulering en emotioneel geheugen als mogelijke basis voor de waargenomen gen-omgeving interactie. Deze systemen zijn immers essentieel voor de codering, opvragen en verwijderen van negatieve emotionele informatie zoals te verwachten is bij mishandeling tijdens de kindertijd (Meyer-Lindenber, et al., 2006). Dit is in overeenstemming met een risicomodel waarin meerdere genen, elk met een klein effect, op een niet-deterministische wijze een impact hebben op een zwakke plek door middel van een relatief schadelijke invloed op neurale circuits die cognitieve domeinen bevorderen die beschadigd zijn bij een aandoening (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008). Hierbij worden hersenstructuren die betrokken zijn bij emotionele controle, zoals de amygdala en de mediale prefrontale en orbitofrontale cortexen gekoppeld aan het ontstaan van gewelddadig gedrag (Blair, 2001; Davidson, Putnam, & Larson, 2000). Uit analyse van de hersenstructuur is gebleken dat MAOA-L individuen een significante afname in het volume grijze hersenmassa vertoonden ten opzichte van MAOA-H personen (Meyer-Lindenber, et al., 2006). Dit zorgt voor een structurele vermindering van het limbisch systeem inclusief cingulate gyrus, amygdala, hippocampus, anterieure cingulate cortex en andere neocorticale structuren. Daarnaast is er ook een reductie van de insula en hypothalamus (Meyer-Lindenber, et al., 2006; Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008). Daartegenover staat dat er een stijging is waargenomen bij MAOA-L mannen van het laterale orbitofrontale volume ten opzichte van MAOA-H mannen, er was geen verandering duidelijk bij vrouwen (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008).

Tijdens emotieverwerking vertonen MAOA-L proefpersonen (beide geslachten) overdreven limbische en paralimbische activering³¹, met verminderd gebruik van regulerende gebieden in de prefrontale cortex³² (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008).

De structuur en functie van de orbitofrontale cortex wordt beïnvloed door het genotype en is bij beide geslachten minder reactief bij dragers van MAOA-L. Dit prefrontale gebied is betrokken bij de regulering van de amygdala, de algemene verbindingen met de amygdala waren bij de mannen echter gereduceerd in vergelijking met de vrouwen (Meyer-Lindenber, et al., 2006).

Mannen, maar niet vrouwen, die drager zijn van het lage expressie MAOA genotype tonen verhoogde reactiviteit van de amygdala en hippocampus tijdens het ophalen van emotioneel negatieve herinneringen. Het MAOA-L genotype had ook alleen bij mannen een effect van gebrekkige activering van de dorsale anterieur cingulate tijdens respons inhibitie (Meyer-Lindenber, et al., 2006).

³¹ Activatie van de amygdala en insula

³² Orbitofrontale en anterieure cingulate cortex

MAOA-L mannen hebben een sterkere amygdala-ventromediale profrontale cortex³³ koppeling dan MAOA-H mannen, terwijl er geen duidelijk effect is bij vrouwen. Dit is verrassend, gezien de relatieve afwezigheid van directe verbindingen tussen vmPFC en de amygdala (Ghashghaei, Hilgetag, & Barbas, 2007). De perigenual anterior cingulate, die verbonden is met zowel de amygdala en de vmPFC, gaat deze amygdala-vmPFC koppeling verzorgen (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008).

Deze bevindingen samen suggereren dat de vmPFC een tweede niveau emotieregulator is die steun biedt aan de perigenual cingulate waarvan de structuur en functies in het gedrang komen in MAOA-L mannen. Zo regelt de vmPFC de amygdala activatie indirect, via de perigenual cingulate, die een inhiberende koppeling heeft met de amygdala (Buckholtz, et al., 2008). De cortex cingularis en mediale prefrontale cortex spelen een belangrijke regulerende rol in het blussen van de amygdala reactiviteit en emotionele opwinding (Paus, 2001). Dit stemt overeen met bevindingen die suggereren dat specifiek de perigenual cingulate van bijzonder belang is voor de negatieve regulatie van de amygdala (Stein, et al., 2007), waarbij moet worden gewezen op zijn cruciale rol in angst om te sterven (Sotres-Bayon, Cain, & LeDoux, 2006), emotieregulatie (Ochsner, et al., 2004) en temperament variatie (Pezawas, et al., 2005). Belangrijk om te vermelden is ook dat de prefrontale cingulate cortex zeer gevoelig is voor serotonerge beïnvloeding aangezien het de grootste dichtheid van serotoninereceptoren in de menselijke cortex heeft (Varnäs, Halldin, & Hakan, 2004) en de dichtste ontvanger is van de amygdala (Paus, 2001). Aangezien de cortex cingularis de amygdala activiteit moduleert door remming levert de bevinding van een verminderde cingulate reactiviteit bij MAOA-L mannen een mogelijk mechanisme voor de waargenomen verhoogde amygdala activiteit (Meyer-Lindenberg, et al., 2006).

Bij MAOA-L mannen voorspelt vmPFC-amygdala connectiviteit toegenomen '*Harm Avoidance*', verminderde '*Reward Dependence*' en verhoogde '*Angry hostility*' scores. Een opvallend kenmerk van deze bevinding is de overeenkomst tussen de vermoedelijke neurobiologische basis van de eigenschappen beïnvloed door de MAOA-uVNTR geassocieerde functionele connectiviteit en de neurotransmitters die worden gereguleerd door MAO-A, '*Harm Avoidance*' door serotonine en '*Reward Dependence*' door noradrenaline (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008).

De ontregeling van het MAOA-verbonden circuit is geassocieerd met een persoonlijkheidspatroon dat wordt gekenmerkt door verhoogde reactiviteit op gevaar signalen (Harm Avoidance), verhoogde neiging tot het ervaren van woede, frustratie en bitterheid (Angry Hostility) en verminderde gevoeligheid voor signalen die prosociaal gedrag uitlokken en onderhouden (Reward Dependence). Dit patroon is een risicofactor voor reactieve agressie. De variatie binnen een van deze 'normale' persoonlijkheidsdimensies is geassocieerd met een verhoogde kans op arrestatie (Samuels, et al., 2004).

³³ Afgekort vmPFC

Dit gegeven brengt de mogelijkheid naar voor dat vertekeningen in emotionele informatieverwerking bij gezonde MAOA-L-allel dragers hen zou predisponeren in de richting van een persoonlijkheidsstructuur die gedeeltelijk overlapt met deze gezien bij personen die antisociale daden hebben gepleegd of het risico ertoe lopen (Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008).

Dit neurale circuit kan dus gezien worden als de onderliggende oorzaak voor het vertonen van meer reactieve agressiviteit, vooral bij aanwezigheid van hoge provocatie omstandigheden (McDermott, Tingley, Cowden, Frazzetto, & Johnson, 2009) en de dreiging gerelateerde situaties (Williams, et al., 2009).

Philibert *et al.* (2011) identificeerden nog een nieuw polymorf VNTR in het promotorgebied van MAOA stroomopwaarts van het startcodon ATG, bestaande uit 10 bp lange *tandem repeats*. Dit VNTR verhoogt de transcriptie van MAOA en heeft een veel krachtiger regulerend effect dan dat van het 30 bp-VNTR.

De plaats van MAOA op het X-chromosoom heeft theoretisch de mogelijkheid om de oorzaak van verschil in gedrag tussen mannen en vrouwen te bepalen. Zo wordt de mannelijke kwetsbaarheid voor een groot aantal ziektes en aandoeningen verklaard door het verschil in X-gebonden genexpressie. Deze principes van genexpressie bezorgen mannen een enorm biologische nadeel ten opzichte van vrouwen. De geslachtchromosomen bestaan bij mannen uit een X en Y terwijl vrouwen twee keer een X hebben. Mannen hebben meestal slechts één allel voor de meeste X-gebonden genen op de geslachtschromosomen (Migeon, 2007).

Aangezien MAOA een X-gebonden gen is, zal dit resulteren in mannen met twee genotypen, namelijk hoge activiteit bij MAOA-H of lage activiteit bij MAOA-L (Caspi, et al., 2002). Mannen hebben drie keer meer kans dan vrouwen (37% versus 12%), op het MAOA-L genotype, dat in wisselwerking met diverse vormen van psychosociale tegenspoed, zoals mishandeling, hun risico verhoogt op het ontwikkelen van antisociaal gedrag. Vrouwen zijn veel minder gevoelig voor dit genotype om twee redenen. Allereerst hebben zij ofwel het MAOA-H genotype (42%) en zijn dus niet kwetsbaar. Of ze hebben het heterozygote genotype (42%) dat ze minder gevoelig maakt (Eme, 2013). Bij vrouwen bestaat er immers naast de twee homozygote genotypes ook het heterozygote genotype waarbij er twee verschillende allelen zijn op dezelfde locus van de chromosomen, dat wil zeggen één X draagt MAOA-H en de andere X draagt MAOA-L. Dit genotype maakt de gevolgtrekkingen over de hoge of lange activiteit onzeker daarom hebben vele onderzoekers alleen gewerkt met geheel mannelijke samples of de heterozygote vrouwen geëlimineerd (Kim-Cohen, et al., 2006).

Bij het heterozygote genotype zou als gevolg van X-inactivatie, ongeveer 50% van de cellen alleen het MAOA-H gen tot expressie brengen en 50% van de cellen alleen het MAOA-L gen.

Derhalve zou verwacht worden dat het serotonineniveau bij dit genotype tussen die van de hoge activiteit en lage activiteit genotypen is en dat daardoor de reactie opgewekt door een emotionele stimuli het midden houdt tussen de hoge en lage activiteit genotypen. Het is echter nog niet duidelijk of één van de MAOA genotypes niet ontsnappen aan de inactivatie. Dit zou immers suggereren dat de cellen van homozygote MAOA-H vrouwtjes³⁴ en heterozygote vrouwtjes³⁵ nog hogere MAOA-activiteit dan anders het geval zou zijn. Dit op zijn beurt zou ervoor zorgen dat deze vrouwen nog efficiënter serotonine afbreken en dus nog minder gevoelig zijn voor emotionele stimuli (Eme, 2013).

Ondanks het feit dat MAOA X-gebonden is, kan een eenvoudig gen-doseringseffect geen volledige verklaring bieden voor de waargenomen verschillen tussen de geslachten. Een soortgelijk sex-selectief³⁶ effect op de amygdala-vmPFC connectiviteit is waargenomen in genetische neuroimaging studies van de serotonine transporter (Pezawas, et al., 2005; Heinz, et al., 2005). Bovendien suggereert fMRI bewijs dat het MAOA gen X geïnactiveerd is. Dat wil dus zeggen dat vrouwelijke MAOA-L heterozygoten een taak-gerelateerde neurale reactie hebben intermediair met die van vrouwelijke homozygoten. Deze zijn vergelijkbaar met mannen (Adolphs, Tranel, Damasio, & Damasio, 1994). Geslachtshormonen spelen waarschijnlijk een belangrijke rol in differentiële gevoeligheid voor de MAOA-uVNTR. Zo wordt MAO-A activiteit direct beïnvloed door oestrogeen (Chakravorty & Halbreich, 1997) en oestrogeenreceptoren zijn aanwezig in de amygdala, cingulate cortex en orbitofrontale cortex, waar zij de MAOA transcriptie reguleren en onafhankelijke effecten uitoefenen op agressie (Nelson & Trainor, 2007).

Testosteron, lang verdacht een rol te spelen in menselijke agressiviteit, kan optreden bij mannen via verschillende glucocorticoïde/androgene respons elementen om de MAOA-transcriptie te beïnvloeden. Een dergelijke invloed zou de interactie tussen CSF testosteron en MAOA genotype op mannelijk antisociaal gedrag kunnen verklaren (Nelson & Trainor, 2007; Sjöberg, et al., 2008).

³⁴ beide X-chromosomen drukken het MAOA-H gen uit in plaats van een enkel chromosoom

³⁵ in elke cel wordt MAOA-H uitgedrukt, in plaats van slechts 50% van de cellen

³⁶ alleen mannen

6. Hersenstructuren

De structuren die in verband zijn gebracht met agressief gedrag zijn talrijk en de verschillende vormen van agressiviteit worden gerelateerd met verschillende pathways die worden gevolgd. De karakterisering van de neurale circuits die agressie controleren is moeilijk, omdat deze circuits ook betrokken zijn bij ander sociaal gedrag. Het is gesuggereerd dat agressieve gedragingen onderdeel zijn van een sociaal gedrag netwerk, die het mediale preoptisch gebied (MPOA), laterale septum (LAS), anterieure hypothalamus (AHA), ventromediale hypothalamus (VMH), Periaqueductale grijs (PAG), mediale amygdala (MEA) en bed nucleus van de stria terminalis (BNST) omvat (Newman, 1999). De keten die in verband wordt gebracht met agressief gedrag beslaat verschillende hersendelen waaronder de prefrontale cortex, de amygdala kernen, de hippocampus, de hypothalamus, de anterieure cinguli gyrus, de insulaire cortex, het ventrale striatum, etc. (Davidson, Putnam, & Larson, 2000).

We kunnen de grote structuren onderscheiden die betrokken zijn bij de twee verschillende subtypes van agressie. Zo vereist het gecontroleerde-instrumentele subtype planning en strategie. Daarom wordt het gereguleerd door hogere corticale systemen. Dit type van agressie ontstaat door stimulering van de fornix van de hypothalamus, het ventrale deel van het periaqueductale grijs (PAG) en het tegmentum mesencephali gebied dat neuronen bevat die ventraal dopamine produceren (Siegel & Victoroff, 2009; Siegel, Roeling, Gregg, & Kruk, 1999).

De hypothalamus, het dorsale gebied van het periaqueductale grijs en limbische systemen zijn gekend om impulsieve agressie te mediëren. De neuronen van het periaqueductale grijs (PAG) hebben uitstekende delen naar de somatosensorische en autonome gebieden van de lagere hersenstam. Zo gaan psychische aandoeningen zoals de periodieke explosieve stoornis, de post-traumatische stressstoornis en depressie gekoppelde agressie gepaard met hogere autonome prikkeling, wat kan bijdragen tot ongecontroleerde reactieve agressie (Robinson & Wilkowski, 2010; Siegel & Douard, 2011).

Bij mensen is er een verband gevonden tussen hersenbeschadiging aan de frontale cortex en verhoogd agressief gedrag. Letsels aan de prefrontale en orbitofrontale cortex worden geassocieerd met ongeremdheid en antisociaal gedrag (Anderson, Bechara, Damasio, Tranel, & Damasio, 1999; Miczek, et al., 2007; Siever, 2008; Davidson, Putnam, & Larson, 2000). Deze bevindingen komen overeen met de bevindingen dat mensen die hoog scoren op kenmerken van reactieve agressie een lager-dan-gemiddelde uitgangswaarde activiteit hebben in de frontale cortex (Volkow, et al., 1995; Soloff, et al., 2003). De wederzijdse regulatie van de amygdala door zowel de orbitofrontale cortex als de cortex cingularis suggereert dat de orbitofrontale cortex een controleniveau biedt die van belang kan zijn als het functioneren van de cortex cingularis wordt aangetast (Meyer-Lindenber, et al., 2006; Meyer-Lindenber, et al., 2005).

De frontale cortex heeft een remmend effect op de hypothalamus en amygdala wat agressie kan bevorderen (Davidson, Putnam, & Larson, 2000). De afgenomen functionele connectiviteit tussen de orbitofrontale cortex en de amygdala bij mannen geeft aan dat dit regulerend mechanisme intrinsiek zwakker kan zijn bij mannen. De MAOA genotype-afhankelijke variatie in de orbitofrontale cortex structuur en functie kan dan ook resulteren in onvoldoende regulatie van de amygdala door deze pathway (Meyer-Lindenberg, et al., 2006).

Personen die een hoge waarde hebben voor impulsieve agressie hebben ook verminderde activering van de prefrontale cortex, selectieve serotonine-heropnameremmers verlaagden hun waarden van agressie (Coccaro, Kavoussi, & Hauger, 1997). Serotonine bevordert prefrontale corticale gebieden, zoals de orbitofrontale cortex en anterieure cortex cingularis, deze zijn betrokken bij het moduleren en onderdrukken van agressief gedrag. Zo kunnen tekortkomingen in serotonerge innervatie van deze gebieden leiden tot ongeremde agressie op provocatie (Siever, 2008). Daarenboven gaat overmatige reactiviteit van de amygdala gecombineerd met onvoldoende prefrontale regeling ook de waarschijnlijkheid van agressief gedrag verhogen (Ressler & Nemeroff, 2000). Bovendien, positron emissie tomografie (PET) beeldvorming studies gebruikmakend van een selectieve 5-HT_{1A}-receptor antagonist toonden aan dat scores op de 'Lifetime History of Aggression' schaal negatief gecorreleerd waren met 5-HT_{1A}-receptor binding in de amygdala en prefrontale cortex (Parsey, et al., 2002).

Slechts 10% van de serotonine in ons lichaam wordt geproduceerd door de raphe nuclei en de neuronen van de pons en bovenste hersenstam. Het wordt afgegeven aan onder andere de gehele neocortex, de basale ganglia, limbische gebieden, de hypothalamus, het cerebellum en de hersenstam. (Melod, 2009; Cruciani, 2009; Hendricks, et al., 2003; Azmitia & Whitaker-Azmitia, 1997) Gemakshalve worden neuronen in de hersenstam vaak verdeeld in een caudaal systeem en rostraal systeem. Degene in het caudaal systeem dalen langs verschillende wegen af naar het ruggenmerg en zijn grotendeels betrokken bij het sensorisch, motorisch en autonoom functioneren. Serotonerge cellen in het rostraal systeem van de hersenstam eindigen grotendeels in de dorsale en mediane raphe kernen. Een ander belangrijke serotonerge pathway in de hersenen begint in het cerebellum en eindigt in de cerebellaire cortex en cerebellaire kernen (Williams College Neuroscience, 1998).

5-HT_{1A}-receptoren zijn pre- en postsynaptisch gelokaliseerd op de cellichamen en dendrieten van 5-HT neuronen in de raphe nuclei, maar ook postsynaptisch op vele niet-serotonerge neuronen gelegen in verschillende hersengebieden, waaronder het periaqueductale grijs, de raphe nuclei, de mediale septale kern en de orbitofrontale cortex (Olivier & van Oorschot, 2005).

Activering van presynaptische 5-HT_{1B}-receptoren remt serotonine vrijgave en verlaagt extracellulaire serotonineniveaus in de cortex, de ventrale hippocampus, het striatum en de tussenhersenen (Sari, 2004).

Daarnaast wordt de 5-HT_{1B}-receptor ook gevonden in andere hersengebieden zoals het periaqueductale grijs, het laterale septum en de raphe nuclei (Olivier B. , 2005).

De invloed van de prefrontale gebieden op agressief gedrag gebeurt hoofdzakelijk door de inwerking van serotonine op 5-HT₂-receptoren in deze gebieden (Siever, *Neurobiology of Aggression and Violence*, 2008).

5-HT₃-receptoren bevinden zich in veel gebieden relevant voor emotionele regelgeving, waaronder de neocortex, de amygdala, de hippocampus, de nucleus accumbens en de hersenstam (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012).

Een overaanbod van dopamine in het striatum kan een belangrijke rol spelen in het veroorzaken van impulsiviteit door verzwakking van remmingen (Colzato, van den Wildenberg, Van der Does, & Hommel, 2010). Verschillende studies wijzen er ook op dat verhoogde niveaus van dopamine en zijn metabolieten in de prefrontale cortex en de nucleus accumbens betrokken zijn bij de voorbereiding, uitvoering en gevolgen van agressieve handelingen (van Erp & Miczek, 2000; Ferrari, van Erp, Tornatzky, & Miczek, 2003).

Een lage beschikbaarheid van D₂- en D₃-autoreceptoren in de middenhersenen is geassocieerd met hogere impulsiviteit (Pavlov, Chistiakov, & Chekhonin, 2012). D₂-receptoren worden gevonden doorheen het lichaam, maar vooral in het striatum, de hypofyse, de amygdala, de caudatus, putamen, etc. (Mirenowicz & Schultz, 1996).

Canli *et al.* (2006) vonden *life stressors* die de functionele verbindingen in de amygdala en hippocampus beïnvloeden onder invloed van het serotonine transporter gen. De serotonine transporter en MAO-A hebben allebei een invloed op de structuur en functie van de amygdala en de cortex cingularis hetgeen leidt tot een gemeenschappelijk mechanisme van emotionele regulatie onder serotonerge controle (Yu, et al., 2005).

7. Neurocriminologische behandelingsmodaliteiten

7.1 Farmacologische interventiestrategieën

Een belangrijk doel van onderzoek naar agressiviteit, gewelddadig en antisociaal gedrag is om interventies te ontwikkelen die kunnen worden gebruikt om dit ongepast gedrag te beheersen zonder afbreuk te doen aan een persoon zijn alledaags functioneren.

De ontwikkeling van neuroleptica meer dan vijftig jaar geleden veranderde niet alleen het leven van personen die leden aan psychische stoornissen maar ook van de omgang met het verzorgend personeel en de omgeving. Zo wordt de effectiviteit van chloorpromazine en haloperidol bij het verminderen van gewelddadig gedrag gebruikt als standaard voor nieuwe stoffen (Connor, Glatt, Lopez, Jackson, & Melloni, 2002).

De eerste generatie antipsychotica, ook wel de typische neuroleptica genoemd, werkte vooral door middel van sedatie. Het was gericht op stabilisatie van de stemming en op het kalmeren van patiënten met psychose of psychotisch denken dat agressief gedrag kan veroorzaken. Ze hebben een antagonistische uitwerking op de dopaminereceptoren om zo de dopaminerge neurotransmissie te blokkeren. Dopamine werkt echter ook op de motoriek van een persoon waardoor deze middelen de neiging hebben om sensomotorische prestaties te beïnvloeden. Dit verminderde hun bruikbaarheid voor lange termijn behandeling (Swann, 2003; Rabinowitz, Avnon, & Rosenberg, 1996). De tweede generatie antipsychotica, of atypische neuroleptica genoemd, zijn minder sederend, maar produceren nog steeds dezelfde negatieve bijwerkingen tijdens chronische behandeling (Swann, 2003). Bijvoorbeeld risperidon is effectief voor sommige patiënten, zoals kinderen met een autismespectrumstoornis, die onaangepaste agressie te tonen. Naast de antagonistische werking op de dopamine D₂-receptoren functioneren atypische neuroleptica ook als antagonisten van serotonine 5-HT₂-receptoren. Tegenover de verminderde sensomotorische bijwerking hebben deze personen een verhoogde kans op toename van lichaamsgewicht en andere metabole bijwerkingen waardoor het risico op hart- en vaatziekten stijgt (Olivier, Mos, Hartog, & Rasmussen, 1990).

Ook anti-epileptica, barbituraten, benzodiazepinen en lithium zorgen voor een daling in agressief gedrag. Echter de anti-agressieve uitwerking van deze geneesmiddelen is het gevolg van sedatie en spierontspanning (de Almeida, Ferrari, Parmigiani, & Miczek, 2005; Navarro, Burón, & Martín-López, 2004).

De huidige farmacologische middelen gebruikt bij de behandeling van agressief gedrag of gewelddadige uitbarstingen, ook wel *serenics* genoemd, richten zich op verschillende neurale mechanismen zoals dopaminereceptoren, de serotonine transporter, de beta-adrenerge receptor (Miczek K. A., Fish, De Bold, & De Almeida, 2002). Hoewel deze middelen agressie verminderen, interfereren ze ook met andere functies. Daarom is het belangrijk om de specifieke mechanismen van agressief, gewelddadig en antisociaal gedrag bloot te leggen en zo selectievere therapieën te ontwikkelen.

De farmacologische werking van deze serenische geneesmiddelen wordt gewoonlijk verklaard door veranderingen in het functioneren van serotonerge neuronen waardoor de serotonerge neurotransmissie verhoogd op de postsynaptische receptoren. Deze medicijnen verminderen ook agressie die vaak volgt op alcoholgebruik, frustratie en sociale impuls. Ze richten zich specifiek op serotonerge signaleringsmechanismen hetzij door remming van de heropname of modulatie van de receptoren. De grondgedachte om agressieve patiënten te behandelen met serotonineverhogende middelen is geworteld in de consistente bevindingen van een omgekeerde relatie tussen serotonine en agressie. (Umukoro, Aladeokin, & Eduviere, 2013)

De eerste serenics (fluprazine, DU28412, DU 27725, eltoprazine, batoprazine) waren gemengde 5-HT_{1A} en 5-HT_{1B} receptor agonisten. Selectieve 5-HT_{1A} receptor agonisten onderdrukken agressief gedrag, hoewel hun sedatieve en motorische suppressieve effecten kunnen bijdragen tot hun anti-agressieve effecten (Miczek, Hussain, & Faccidomo, 1998). Daarnaast zorgt de activatie van 5-HT₁-receptoren voor een specifiek anti-agressief effect (Miczek & de Ameida, 2001).

Naast het beïnvloeden van de receptoren kan ook de heropname worden geremd. Specifieke Serotonine heropname inhibitoren (SSRI's) verminderen verbale en fysieke agressie bij personen met persoonlijkheidsstoornissen (Coccaro, Kavoussi, & Hauger, 1997; Fuller, 1996). De anti-agressieve werking is het gevolg van de toegenomen concentratie van extracellulaire serotonine. SSRI's kunnen echter niet selectief agressie verminderen, zonder invloed te hebben op ander gedrag of ernstige ongewenste bijwerkingen te veroorzaken (Cleare & Bond, 1995; Fuller, 1996).

Zoals reeds vermeld zijn dopamine D₂-receptor antagonist in neuroleptica gebruikt om agressief gedrag bij patiënten die psychotisch zijn te verminderen. Er werd echter geen onderscheid gevonden met andere dopamine receptor antagonist (Sanchez, Arnt, Hyttel, & Moltzen, 1993).

7.2 Persoonlijke visie op toepassing van neurocriminologie

In dit laatste onderdeel gaan we in op de mogelijke toepassingen van de bevindingen uit de neurocriminologie over de invloed van neurotransmissie systemen op antisociaal gedrag.

Heden ten dage is de neurologische pathway van antisociaal gedrag nog steeds niet in zijn totaliteit gekend. Indien we optimistisch zijn en ervan uitgaan dat onderzoek in de toekomst dit concretiseert. *'Wat zijn dan de deontologische en mensenrechten respecterende mogelijkheden? Kunnen we mensen verplichten tot een behandeling met als doel mensen te genezen en zo de bescherming van de samenleving veilig stellen?'* Dit leidt ons eveneens naar de vraag wanneer ingegrepen kan worden.

Gedrag is immers het resultaat van tal van factoren waaronder genetische factoren en omgevingsfactoren. Het is riskant om te spreken over genetische controle, deze weg is reeds enkele keren ingeslagen en heeft tot desastreuze gevolgen geleid. Zelfs genetische screening brengt tal van gevaren op misbruik met zich mee.

De omgevingsfactoren manipuleren is een mogelijkheid die vele mensen aanspreekt. Alle mensen beschermen tegen alle risico's is echter een nobele, maar onmogelijke opdracht.

Om het neurobiologisch perspectief volledig te integreren in de samenleving is een totale hervorming van systeem en denken in strafrecht noodzakelijk. Zo moet er worden gedacht in termen van behandeling in plaats van straffen. Opsluiting mag niet meer gezien worden als een doel op zich, maar als behandelingsmodaliteit. Straftermijnen moeten worden hervormd naar behandelingsstermijnen waarbij er keuzen moeten worden gemaakt tussen institutionele opname of ambulante hulpverlening.

Zoals reeds vermeld, is het mogelijk om neurotransmissie te beïnvloeden door middel van farmacologische stoffen. Indien de neurologische oorzaken van antisociaal gedrag empirisch zijn bevestigd, is het slechts een kwestie van tijd tot we de nodige middelen hebben ontwikkeld om deze te beïnvloeden.

Dan komen we natuurlijk tot het probleem van *compliance*: *'Zullen geneesmiddelen specifiek genoeg kunnen zijn om geen negatieve bijwerkingen te hebben?'* Dit is immers een groot probleem, door de vele negatieve bijwerkingen gaan mensen stoppen met een behandeling. *'Wegen de bijwerkingen op tegen het doel, met name de bescherming van de maatschappij?'* Indien we deze voorstelling verder gaan utopiseren komen we tot een concept waarbij rechters dokters worden, straffen behandelingen worden en de neurologische pathway van antisociaal gedrag wordt beheerst door farmacologische middelen zonder negatieve bijwerkingen en op die manier gebruiksvriendelijk zijn.

Een kritische opmerking hierbij is dat antisociaal gedrag een variërend concept is, tussen verschillende samenlevingen en doorheen de tijd is de definitie er van veel gewijzigd. Het is dan ook de vraag of het effectief mogelijk is om de neurologische pathway van elk type van antisociaal gedrag vast te pinnen.

Deel 5: Conclusie

De neurocriminologie is een zich steeds verder ontwikkelend onderdeel van de criminologie. Technologische vernieuwingen maken het mogelijk om steeds dieper te graven in deze onderzoeksmaterie. Om deze masterproef af te sluiten grijpen we terug naar de in het begin geformuleerde onderzoeksvragen.

1. Leidt het functioneren of disfunctioneren van het neurotransmittersysteem tot het stellen van antisociaal gedrag?

Neurotransmitters zijn de informatieoverdragers tussen zenuwcellen en dus een noodzakelijk onderdeel voor het functioneren van de hersenen. Een onevenwicht in één van deze stoffen leidt tot veranderingen in gedrag van een individu. In deze masterpref zijn de twee neurotransmittersystemen die het meest gelinkt zijn aan antisociaal gedrag opgenomen, namelijk het serotonerge en het dopaminerge systeem. Er zijn namelijk nog andere neurotransmitters die reeds in verband gebracht zijn met antisociaal gedrag.

Een gebrekkige ontwikkeling van het serotonerge systeem leidt tot het vertonen van antisociaal gedrag tegen zichzelf en anderen (Moffitt, et al., 1998). Volgens de serotonine-deficiëntie hypothese zorgt een verminderd serotonineniveau voor het wegnemen van remmingen en leidt het daarom tot agressief en antisociaal gedrag.

Verandering in het dopaminerge functioneren heeft effect op gedragsinhibitie. Dopamine is nodig om een passende uiting te geven van agressief gedrag. Het heeft een verschillend effect op agressie tijdens de ontwikkeling en bij de volwassenheid.

Zoals reeds gedurende deze gehele masterproef is opgemerkt, is het niet mogelijk een rechtstreeks verband vast te stellen tussen neurotransmissie en antisociaal gedrag. Toch zijn er reeds duidelijke aanwijzingen uit empirische onderzoeken dat er een invloed is op gedrag en ook antisociaal gedrag. Gedrag is namelijk het resultaat van een verzameling van factoren, zowel genetische, neurologische, sociale, omgevingsfactoren, etc.

1a. Wat zijn de oorzaken voor het functioneren of disfunctioneren van het neurotransmittersysteem dat leidt tot het stellen van antisociaal gedrag?

De veranderingen in neurotransmitterniveaus kunnen veroorzaakt worden door wijzigingen in de synthese, afgifte, heropname, afbraak- en receptoractivatie. In deze masterproef zijn verschillende voorbeelden aangehaald waarbij een link werd gevonden tussen agressiviteit en/of antisociaal gedrag en een verandering in één van deze processen.

Zo zorgen bepaalde diëten voor een tekort of teveel aan precursoren. De omgeving en opvoedingsstijl kunnen een weerslag hebben op het niveau van aanmaak van neurotransmitters. Er zijn individuele verschillen in de plaats en het aantal van de verschillende receptoren, evenals er verschillen zijn in de activiteit van transporters en afbraakenzymen afhankelijk van polymorfismen alsook omgevingsinvloeden. Daarenboven mag niet worden vergeten dat al de verschillende neurotransmissiesystemen eveneens een invloed uitoefenen op elkaar.

1b. Is het functioneren of disfunctioneren van het neurotransmittersysteem erfelijk bepaald?

De lifetime prevalentie van antisociaal gedrag wordt geschat op 12,3%. Daarnaast zijn er schattingen die aangeven dat de genetische achtergrond van een persoon goed is voor 40-60% van de variatie in antisociaal gedrag (Rhee & Waldman, 2002; Brendgen, Vitaro, Boivin, Dionne, & Pérusse, 2006; Ferguson, 2010; Gunter, Vaughn, & Philibert, 2010; Compton, Conway, Stinson, Colliver, & Grant, 2005).

Niettegenstaande deze vrij hoge erfelijkheidspercentage van antisociaal gedrag is er slecht een beperkte vooruitgang in de bevestiging van associaties tussen genen of genetische variaties en antisociaal en/of agressief gedrag. Een groot deel van de verklaring hiervoor is dat gedrag genetisch complex is waardoor meerdere genetische varianten kunnen bijdragen tot bepaalde kenmerken in interactie met elkaar en het milieu. Het dient hierbij nogmaals te worden benadrukt dat de invloed van erfelijkheid op gedrag verandert met de tijd.

In deze masterproef zijn verschillende genetische variaties aangehaald die een effect hebben het serotonerge en/of dopaminerge neurotransmissiesysteem. Op deze manier hebben ze een effect op antisociaal gedrag, maar dit is te zwak om te kunnen spreken van de genetisch bepaalde oorzaak van dit gedrag. Zelfs indien ze samen worden bekeken, zijn ze nog steeds ontoereikend aangezien er nog meer neurotransmittersystemen aan het werk zijn die niet in deze masterproef zijn opgenomen.

1c. Is het functioneren of disfunctioneren van het neurotransmittersysteem, dat leidt tot het stellen van antisociaal gedrag, in verband te brengen met bepaalde delen in de hersenen?

Het bepalen van de neurale circuits die antisociaal gedrag controleren is zeer moeilijk aangezien ze ook ander gedrag reguleren. We hebben reeds de grote structuren onderscheidden die betrokken zijn bij de verschillende subtypes van agressie. Alsook worden letsels aan de prefrontale en orbitofrontale cortex geassocieerd met ongeremdheid en antisociaal gedrag (Anderson, Bechara, Damasio, Tranel, & Damasio, 1999; Miczek, et al., 2007; Siever, 2008; Davidson, Putnam, & Larson,

2000). Het serotonerge en dopaminerge transmissiesysteem is zeer sterk verweven met deze gebieden in de hersenen.

2. Welke mogelijkheden tot behandeling van personen bieden de nieuwe bevindingen uit de hedendaagse biocriminologische onderzoeken?

Door in het medisch denken te blijven, kwamen we in deze masterproef uit op de farmacologische interventiestrategieën waartoe onderzoek van neurotransmitters aanleiding geeft. Deze middelen kunnen ingrijpen op elk onderdeel van het neurotransmissiesysteem. Ze zijn echter nog niet specifiek genoeg om één bepaald type gedrag te reguleren.

Eens de volledige neurologische pathway van antisociale gedragingen is ontdekt, zou volgens ons de ontwikkeling van een behandeling op zich geen probleem zijn. Het grote probleem ligt bij de gevolgen van deze ontwikkeling voor het omgaan met personen die antisociaal gedrag hebben vertoond of er een groot genetisch risico hebben om ze te vertonen. Het zal nog heel wat denkwerk vereisen om de hervormingen, die uit deze ontwikkelingen kunnen voortvloeien, te implementeren zonder de mensenrechten te schaden.

Bibliografie

- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. (1994). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*, 372(6507), 669-672.
- Akers, L. R., & Sellers, S. C. (2004). *Criminological theories : introduction, evaluation, and application*. Los Angeles: Roxbury.
- Aksoy, S., Klener, J., & Weinshilboum, R. M. (1993). Catechol O-methyltransferase pharmacogenetics: photoaffinity labelling and Western blot analysis of human liver samples. *Pharmacogenetics*, 3(2), 116-122.
- Albaugh, M. D., Harder, V. S., Althoff, R. R., Rettew, D. C., Ehli, E. A., Lengyel-Nelson, T., . . . Hudziak, J. J. (2010). COMT Val158Met Genotype as a Risk Factor for Problem Behaviors in Youth. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 841-849.
- Albert, P. R., & Le François, B. (2010). Modifying 5-HT1A Receptor Gene Expression as a New Target for Antidepressant Therapy. *Frontiers in Neuroscience*, 4(35), 1-7.
- American Psychiatric Association (APA). (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, DC.
- Anderson, G. S. (2007). *Biological influences on criminal behavior*. Boca Raton: CRC Press: S. Fraser University Publications.
- Anderson, S. W., Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1999). Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 2, 1032-1037.
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth ed.). Washington: American Psychiatric Association. doi:<http://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Arregi, A., Azpiroz, A., Fano, E., & Garmendia, L. (2006). Aggressive behavior: Implications of dominance and subordination for the study of mental disorders. *Aggression and Violent Behavior*, 11(4), 394-413.
- Asberg, M. (1997). Neurotransmitters and suicidal behavior: the evidence from cerebrospinal fluid studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 836, pp. 158-181.
- Asghari, V., Sanyal, S., Buchwaldt, S., Paterson, A., Jovanovic, V., & van Tol, H. H. (1995). Modulation of Intracellular Cyclic AMP Levels by Different Human Dopamine D4 Receptor Variants. *Journal of Neurochemistry*, 65(3), 1157-1165.

- Azmitia, E. C., & Whitaker-Azmitia, P. (1997). Development and adult plasticity of serotonergic neurons and their target cells. In H. G. Baumgarten, & M. Göthert, *Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS* (pp. 1-39). Berlin: Springer.
- Baker, L. A., Bezdjian, S., & Raine, A. (2006). Behavioral genetics: the science of antisocial behavior. (N. A. Farahany, & J. E. Coleman, Eds.) *Law and Contemporary Problems*, 7(69), 7-46.
- Baker, L. A., Jacobson, K. C., Raine, A., Lozano, D., & Bezdjian, S. (2007). Genetic and Environmental Bases of Childhood Antisocial Behavior: A Multi-Informant Twin Study. *Journal of abnormal psychology*, 116(2), 219-235.
- Baker, L. A., Raine, A., Liu, J., & Jacobson, K. C. (2008, November). Differential Genetic and Environmental Influences on Reactive and Proactive Aggression in Children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 36(8), 1265-1278.
- Banlaki, Z., Elek, Z., Nanasi, T., Szekely, A., Nemoda, Z., Sasvari-Szekely, M., & Ronai, Z. (2015, Februari 6). Polymorphism in the Serotonin Receptor 2a (HTR2A) Gene as Possible Predisposal Factor for Aggressive Traits. 10(2).
- Barrows, E. M. (2000). *Animal behavior desk reference ; a dictionary of animal behavior, ecology, and evolution* (2 ed.). Corporate Blvd., N.W., Boca Raton, Florida: CRC Press LLC.
- Beaver, K. M., Nedelec, J. L., Wilde, M., Lippof, C., & Jackson, D. (2011). Examining the association between MAOA genotype and incarceration, anger and hostility: The moderating influences of risk and protective factors. *Journal of Research in Personality*, 45(3), 279–284.
- Beaver, K. M., Wright, J. P., DeLisi, M., Walsh, A., Vaughn, M. G., Boisvert, D., & Vaske, J. (2007, June). A gene × gene interaction between DRD2 and DRD4 is associated with conduct disorder and antisocial behavior in males. *Behavioral and Brain Functions*, 3(30), 8.
- Berman, S. M., & Noble, E. P. (1995). Reduced visuospatial performance in children with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Behavior Genetics*, 25(1), 45-58.
- Berman, S. M., & Noble, E. P. (1997). The D2 dopamine receptor (DRD2) gene and family stress; interactive effects on cognitive functions in children. *Behavior Genetics*, 27(1), 33-43.
- Berridge, C. W., & Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews*, 42(1), 33-84.

- Bevilacqua, L., Doly, S., Kaprio, J., Yuan, Q., Tikkanen, R., Paunio, T., . . . Goldman, D. (2010). A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity. *Nature*, 1061-1066.
- Blair, R. J. (2001). Neurocognitive models of aggression, the antisocial personality disorders, and psychopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(6), 727-731.
- Blanchard, C. D., & Blanchard, R. J. (2003). What can animal aggression research tell us about human aggression? *Hormones and Behavior*, 44(3), 171-177.
- Blum, K., Sheridan, P. J., Wood, R. C., Braverman, E. R., Chen, T. J., & Comings, D. E. (1995, Juni). Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. *Pharmacogenetics*, 5(3), 121-141.
- Bortolato, M., & Shih, J. C. (2011). Behavioral outcomes of monoamine oxidase deficiency: preclinical and clinical evidence. *International Review of Neurobiology*, 100, 13-42.
- Bortolato, M., Godar, S. C., Melis, M., Soggiu, A., Roncada, P., Casu, A., . . . Shih, J. C. (2012). NMDARs Mediate the Role of Monoamine Oxidase A in Pathological Aggression. *The Journal of Neuroscience*, 32(25), 8574-8582.
- Bortolato, M., Pivac, N., Seler, D. M., Perkovic, M. N., Pessia, M., & Di Giovanni, G. (2013). The role of serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience*, 236, 160-185.
- Bouchard, T. J., Lykken, D., McGue, M., Segal, N., & Tellegen, A. (1990). Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science*, 250(4978), 223-228.
- Bovenkerk, F., & Leuw, E. (2007, oktober 3). *Criminologische kennis en de toepasbaarheid daarvan*. Retrieved from WODC: https://www.wodc.nl/.../Theoretische%20achtergrond_tcm44-84952.pdf
- Brendgen, M., Vitaro, F., Boivin, M., Dionne, G., & Pérusse, D. (2006). Examining genetic and environmental effects on reactive versus proactive aggression. *Developmental Psychology*, 42(6), 1299-1312.
- Brown, S. E., Esbensen, F.-A., & Geis, G. (2012). *Criminology: explaining crime and its context (8th ed.)*. Cincinnati, Ohio: Anderson.
- Bruner, S. J. (2013, April 10). *Adrenergic Receptors*. Retrieved from PhysiologyModels.info: <http://www.physiologymodels.info/ans/adrenergic.htm>
- Brunner, H. G., Nelen, M., Breakefield, X. O., Ropers, H. H., & van Oost, B. A. (1993, Oktober 22). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, 262(5133), 578-580.

- Buckholtz, J. W., & Meyer-Lindenberg, A. (2008, Maart). MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression. *Trends in Neurosciences*, *31*(3), 120-129.
- Buckholtz, J. W., Callicot, J. H., Kolachana, B., Hariri, A. R., Goldberg, T. E., Genderson, M., . . . Meyer-Lindenberg, A. (2008). Genetic variation in MAOA modulates ventromedial prefrontal circuitry mediating individual differences in human personality. *Molecular Psychiatry*, *13*, 313–324.
- Buckholtz, J. W., Treadway, M. T., Cowan, R. L., Woodward, N. D., Li, R., Ansari, M., . . . Zald, D. H. (2010). Dopaminergic Network Differences in Human Impulsivity. *Science (New York, N.Y.)*, *329*(5991), 532.
- Buikhuisen, W., & Mednick, S. A. (1988). *Explaining criminal behaviour: interdisciplinary approaches*. Leiden: Brill.
- Burke, R. H. (2009). *An introduction to criminological theory*. Cullompton: Willan.
- Campbell Collaboration. (2001). *Campbell Collaboration guidelines*. Retrieved from www.campbellcollaboration.org.
- Canli, T., Qiu, M., Omura, K., Congdon, E., Haas, B. W., Amin, Z., . . . Lesch, K. (2006). Neural correlates of epigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(43), 16033–16038.
- Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., . . . De Maeyer, E. (1995, Juni 23). Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*, *268*(5218), 1763-1766.
- Cases, O., Vitalis, T., Seif, I., De Maeyer, E., Sotelo, C., & Gaspar, P. (1996, Februari). Lack of Barrels in the Somatosensory Cortex of Monoamine Oxidase A–Deficient Mice: Role of a Serotonin Excess during the Critical Period. *Neuron*, *16*(2), 297-307.
- Caspi, A., McClay, J., Moffit, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., . . . Poulton, R. (2002). Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children. *Science*, *297*, 851-853.
- Cervantes, C. M., Biggs, E. A., & Delville, Y. (2010). Differential responses to serotonin receptor ligands in an impulsive-aggressive phenotype. *Behavioral Neuroscience*, *124*(4), 455-469.
- Chakravorty, S., & Halbreich, U. (1997). The influence of estrogen on monoamine oxidase activity. *Psychopharmacology bulletin*, *33*(2), 229-233.
- Chen, T. J., Blum, K., Mathews, D., Fisher, L., Schnautz, N., Braverman, E. R., . . . Comings, D. E. (2005). Are dopaminergic genes involved in a predisposition to pathological aggression?: Hypothesizing the importance of “super normal controls” in

- psychiatricgenetic research of complex behavioral disorders. *Medical Hypotheses*, 65(4), 703-707.
- Chichinadze, K., chichinadze, N., & Lazarashvili, A. (2011). Hormonal and neurochemical mechanisms of aggression and a new classification of aggressive behavior. *Aggression and Violent Behavior*, 461-471.
- Cleare, A. J., & Bond, A. J. (1995, Maart 1). The effect of tryptophan depletion and enhancement on subjective and behavioural aggression in normal male subjects. *Psychopharmacology*, 118(1), 72-81.
- Coccaro, E. F., Kavoussi, R. J., & Hauger, R. L. (1997). Serotonin function and antiaggressive response to fluoxetine: A pilot study. *Biological Psychiatry*, 42(7), 546-552.
- Colzato, L. S., van den Wildenberg, W. P., Van der Does, A. J., & Hommel, B. (2010). Genetic markers of striatal dopamine predict individual differences in dysfunctional, but not functional impulsivity. *Neuroscience*, 170(3), 782-788.
- Compton, W. M., Conway, K. P., Stinson, F. S., Colliver, J. D., & Grant, B. F. (2005). Prevalence, Correlates, and Comorbidity of DSM-IV Antisocial Personality Syndromes and Alcohol and Specific Drug Use Disorders in the United States: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(6), 677-685.
- Conner, T. S., Jensen, K. P., Tennen, H., Furneaux, H. M., Kranzler, H. R., & Covault, J. (2010). Functional polymorphisms in the serotonin 1B receptor gene (HTR1B) predict self-reported anger and hostility among young men. *American Journal of Medical Genetics*, 153B(1), 67-78.
- Connor, D. F., Glatt, S. J., Lopez, I. D., Jackson, D., & Melloni, R. H. (2002). Psychopharmacology and Aggression. I: A Meta-Analysis of Stimulant Effects on Overt/Covert Aggression-Related Behaviors in ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41(3), 253-261.
- Cortès, J. B., & Gatti, F. M. (1972). *Delinquency and crime : a biopsychosocial approach : empiricaln, theoretical and practical aspects of criminal behavior*. New York: Seminar press.
- Coucke, P. (n.d.). Identificatie van biologische sporen bij middel van DNA.
- Cruciani, R. (2009, december). *Neurotransmission*. Retrieved from Merck Manual: <http://www.merckmanuals.com/professional/neurologic-disorders/neurotransmission/neurotransmission>
- Cullen, F. T., & Wilcox, P. (Eds.). (2013). *The Oxford handbook of criminological theory*. New York: Oxford University Press.

- Dalley, J. W., Fryer, T. D., Brichard, L., Robinson, E. S., Theobald, D. E., Lääne, K., . . . Robbins, T. W. (2007). Nucleus Accumbens D2/3 Receptors Predict Trait Impulsivity and Cocaine Reinforcement. *Science (New York, N.Y.)*, 315(5816), 1267-1270.
- Davidge, K. M., Atkinson, L., Douglas, L., Lee, V., Shapiro, S., Kennedy, J. L., & Beitchman, J. H. (2004). Association of the serotonin transporter and 5HT1D β receptor genes with extreme, persistent and pervasive aggressive behaviour in children. *Psychiatric Genetics*, 14(3), 143-146.
- Davidson, R. J., Putnam, K. M., & Larson, C. L. (2000, Juli 28). Dysfunction in the Neural Circuitry of Emotion Regulation--A Possible Prelude to Violence. *Science*, 289(5479), 591-594.
- de Almeida, R. M., Ferrari, P. F., Parmigiani, S., & Miczek, K. A. (2005, December 5). Escalated aggressive behavior: Dopamine, serotonin and GABA. *European Journal of Pharmacology*, 526(1-3), 51-64.
- de Boer, S. F., & Koolhaas, J. M. (2005). 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists and aggression: A pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. *European Journal of Pharmacology*(526), 125-139.
- De Bont, R. (2001). Meten en verzoenen: Louis Vervaeck en de Belgische Criminele antropologie, circa 1900-1940. *Bijdragen tot de Eigentijdse Geschiedenis (BEG-CHTP)*(9), pp. 63-104.
- de Kogel, C. H. (2008). *De hersenen in beeld : neurobiologisch onderzoek en vraagstukken op het gebied van verklaring, reductie en preventie van criminaliteit*. Den Haag: Boom Juridische uitgevers.
- de Vente, W., & Michon, J. A. (1998). *Biopsychologische Determinanten van Anti-sociaal en Crimineel Gedrag*. Leiden: Nederlands Studiecentrum Criminaliteit en Rechtshandhaving (NSCR).
- Decorte, T. (2013). *Methoden van onderzoek: ontwerp en dataverzameling*. Gent: Academia Press.
- Dekeyne, A., Brocco, M., Loiseau, F., Gobert, A., Rivet, J.-M., Di Cara, B., . . . Millan, M. J. (2012). S32212, a Novel Serotonin Type 2C Receptor Inverse Agonist/ α 2-Adrenoceptor Antagonist and Potential Antidepressant: II. A Behavioral, Neurochemical, and Electrophysiological Characterization. *The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, 340(3), 765-780.
- den Boon, C. A., Geeraerts, D., & Hendrickx, R. (2008-2014). Dikke Van Dale Online. Utrecht.
- Drabant, E. M., Hariri, A. R., Meyer-Lindenberg, A., Munoz, K. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., . . . Weinberger, D. R. (2006). Catechol O-methyltransferase Val158Met Genotype

- and Neural Mechanisms Related to Affective Arousal and Regulation. *Archives of General Psychiatry*, 63(12), 1396-1406.
- Dreher, J.-C., Kohn, P., Kolachana, B., Weinberger, D. R., & Berman, K. (2009). Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(2), 617-622.
- Duan, J., Sanders, A. R., Vander Molen, J. E., Martinolich, L., Mowry, B. J., Levinson, D. F., . . . Gejman, P. V. (2003). Polymorphisms in the 5'-untranslated region of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene affect gene expression. *Molecular Psychiatry*, 8, 901-910.
- Dugdale, R. L. (1970). *The jukes : a study in crime, pauperism, disease and heredity* (4th ed.). New York: Putnam's sons.
- Educational Research Review. (2011, juli 24). *An Author's Guide to Writing Articles and Reviews for educatione Research Review*. Retrieved from endoexperience: <http://www.endoexperience.com/documents/edurevguidetowriting.pdf>
- Eisenberger, N. I., Way, B. M., Taylor, S. E., Welch, W. T., & Lieberman, M. D. (2007). Understanding Genetic Risk for Aggression: Clues From the Brain's Response to Social Exclusion. *Biological Psychiatry*, 61(9), 1100-1108.
- Eme, R. (2013). MAOA and male antisocial behavior: A review. *Aggression and Violent Behavior*, 18, 395-398.
- Eysenck, H. J. (1964). *Crime and personality*. Londen: Routledge and Kegan Paul.
- Farrington, D. P., Jolliffe, D., Loeber, R., Stouthamer-Loeber, M., & Kalb, L. M. (2001, Oktober). The concentration of offenders in families, and family criminality in the prediction of boys' delinquency. *Journal of Adolescence*, 24(5), 579-596.
- Ferguson, C. J. (2010). Genetic Contributions to Antisocial Personality and Behavior: A Meta-Analytic Review From an Evolutionary Perspective. *The Journal of Social Psychology*, 150(2), 160-180.
- Fergusson, D. M., Boden, J. M., Horwood, L., Miller, A. L., & Kennedy, M. A. (2011). MAOA, abuse exposure and antisocial behaviour: 30-year longitudinal study. *The British Journal of Psychiatry*, 198(6), 457-463.
- Ferrari, P. F., Palanza, P., Parmigiani, S., de Almeida, R. M., & Miczek, K. A. (2005). Serotonin and aggressive behavior in rodents and nonhuman primates: Predispositions and plasticity. *European Journal of Pharmacology*(526), 259-273.

- Ferrari, P. F., van Erp, A. M., Tornatzky, W., & Miczek, K. A. (2003). Accumbal dopamine and serotonin in anticipation of the next aggressive episode in rats. *European Journal of Neuroscience*, *17*(2), 371-378.
- Ficks, C. A., & Waldman, I. D. (2014). Candidate Genes for Aggression and Antisocial Behavior: A Meta-analysis of Association Studies of the 5HTTLPR and MAOA -uVNTR. *Behavior Genetics*, *44*(5), 427-444.
- Fijnaut, C. (2014). *Criminologie en strafrechtsbedeling : een historische en transatlantische inleiding*. Antwerpen: Intersentia.
- Fowler, J. S., Alia-Klein, N., Kriplani, A., Logan, J., Williams, B., Zhu, W., . . . Wang, G.-J. (2007). Evidence That Brain MAO A Activity Does Not Correspond to MAO A Genotype in Healthy Male Subjects. *Biological Psychiatry*, *62*(4), 355–358.
- Franke, B., Hoogman, M., Arias Vasquez, A., Heister, J. A., Savelkoul, P. J., Naber, M., . . . Buitelaar, J. K. (2008). Association of the Dopamine Transporter (SLC6A3/DAT1) Gene 9–6 Haplotype With Adult ADHD. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, *147B*, 1576-1579.
- Franke, B., Vasquez, A. A., Johansson, S., Hoogman, M., Romanos, J., Boreatti-Hümmer, A., . . . Reif, A. (2010). Multicenter Analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR Haplotype in Persistent ADHD Suggests Differential Involvement of the Gene in Childhood and Persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology*, *35*, 656-664.
- Fuller, R. W. (1996). The influence of fluoxetine on aggressive behavior. *Neuropsychopharmacology*, *14*(2), 77-81.
- Gelernter, J., Kennedy, J. L., van Tol, H. H., Civelli, O., & Kidd, K. K. (1992). The D4 dopamine receptor (DRD4) maps to distal 11p close to HRAS. *Genomics*, *13*(1), 208-210.
- Gerra, G., Garofano, G., Castaldini, L., Rovetto, F., Zaimovic, A., Moi, G., . . . Donnini, C. (2005). Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with temperament, personality traits and illegal drugs use among adolescents. *Journal of Neural Transmission*, *112*(10), 1397-1410.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Avanzini, P., Chittolini, B., Giucastro, G., Caccavari, R., . . . Brambilla, F. (1997). Neurotransmitter-neuroendocrine responses to experimentally induced aggression in humans: influence of personality variable. *Psychiatry Research*, *66*(1), 33-43.
- Ghashghaei, H. T., Hilgetag, C. C., & Barbas, H. (2007). Sequence of information processing for emotions based on the anatomic dialogue between prefrontal cortex and amygdala. *NeuroImage*, *34*(3), 905-923.

- Gilmore, T., Jou-Zhang, R., Darwent, J., Guzman, R., & Pandya, J. (n.d.). *Neurotransmission*. Retrieved from Biochemistry of Methamphetamine: <http://www.macalester.edu/academics/psychology/whathap/ubnrrp/meth08/biochemistry/neurotransmission.html>
- Glueck, S., & Glueck, E. T. (2001). *Ventures in criminology : selected recent papers*. London: Routledge.
- Goddard, H. H. (1931). *The Kallikak family : a study in the heredity of feeble-mindedness*. New York: Macmillan.
- Gogos, J. A., Morgan, M., Luine, V., Santha, M., Ogawa, S., Pfaff, D., & Karayiorgou, M. (1998). Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(17), 9991-9996.
- Gottschalk, M., & Ellis, L. (2010). Evolutionary and Genetic Explanations of Violent Crime. In C. J. Ferguson, *Violent Crime: Clinical and Social Implications* (pp. 57-74). Los Angeles: Sage.
- Grandy, D. K., Litt, M., Allen, L., Bunzow, J. R., Marchionni, M., Makam, H., . . . Civelli, O. (1989). The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *American Journal of Human Genetics*, 45(5), 778-785.
- Greenberg, B. D., Tolliver, T. J., Huang, S.-J., Li, Q., Bengel, D., & Murphy, D. L. (1999). Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *American Journal of Medical Genetics*, 88(1), 83-87.
- Gunter, T. D., Vaughn, M. G., & Philibert, R. A. (2010). Behavioral genetics in antisocial spectrum disorders and psychopathy: A review of the recent literature. *Behavioral Sciences & the Law*, 28(2), 148-173.
- Guo, G., Ou, X.-M., Roettger, M., & Shih, J. C. (2008). The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: associations and MAOA promoter activity. *European Journal of Human Genetics*, 16, 626-634.
- Hagan, F. E. (2013). *Introduction to criminology: theories, methods and criminal behavior*. Los Angeles: SAGE publications.
- Haller, J., & Kruk, M. R. (2006). Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(3), 292-303.
- Haller, J., Makara, G. B., & Kruk, M. R. (1998). Catecholaminergic involvement in the control of aggression: hormones, the peripheral sympathetic, and central noradrenergic systems. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 22(1), 85-97.

- Hallikainen, T., Saito, T., Lachman, H., Volavka, J., Pohjalainen, T., Tynänen, O., . . . Tiihonen, J. (1999). Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Molecular Psychiatry*, 4(4), 385-388.
- Heinz, A., Braus, D. F., Smolka, M., Wrase, J., Puls, I., Hermann, D., . . . Büchel, C. (2005). Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nature Neuroscience*, 8, 20-21.
- Hendricks, T. J., Fyodorov, D. V., Wegman, L. J., Lelutiu, N. B., Pehek, E. A., Yamamoto, B., . . . Deneris, E. S. (2003, Januari 23). Pet-1 ETS Gene Plays a Critical Role in 5-HT Neuron Development and Is Required for Normal Anxiety-like and Aggressive Behavior. *Neuron*, 37(2), 233-247.
- Hooton, E. A. (1969). *The American criminal : an anthropological study*. New York: Greenwood press.
- Hu, X.-Z., Lipsky, R., Zhu, G., Akhtar, L., Taubman, J., Greenberg, B. D., . . . Goldman, D. (2006). Serotonin Transporter Promoter Gain-of-Function Genotypes Are Linked to Obsessive-Compulsive Disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 78(5), 815-826.
- Hur, E.-M., & Kim, K.-T. (2002). G protein-coupled receptor signalling and cross-talk: Achieving rapidity and specificity. *Cellular Signalling*, 14(5), 397-405.
- Ito-kawa, M., Arinami, T., Futamura, N., Hamaguchi, H., & Toru, M. (1993). A Structural Polymorphism of Human Dopamine D2 Receptor D2(Ser311 → Cys). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 196(3), 1369-1375.
- Jacobs, B., & Azmitia, E. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological Reviews*, 72(1), 165-229.
- Jensen, K. P., Covault, J., Conner, T. S., Tennen, H., Kranzler, H. R., & Furneaux, M. (2009). A common polymorphism in serotonin receptor 1B mRNA moderates regulation by miR-96 and associates with aggressive human behaviors. *Molecular Psychiatry*, 14, 381–389.
- Jones, S. (2005). *Criminology* (3rd ed.). Oxford: Oxford university press.
- Karlas, K. (2013, december 16). *fokkerijleer (3): erfelijkheidsgraad en genetische relaties*. Retrieved from barockpintostudbook: <http://www.barockpintostudbook.com/Fokkerijleer3.pdf>
- Katholieke Universiteit Leuven. (2004, Oktober 26). Cursus Moleculaire Genetica: 2de Kan. Biomedische Wetenschappen K.U. Leuven. 2000-2001. (P. Marynen, Compiler)

- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Taylor, A., Williams, B., Newcombe, R., Craig, I. W., & Moffit, T. E. (2006). MAOA, maltreatment, and gene–environment interaction predicting children's mental health: new evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, *11*, 903-913.
- Klabunde, R. E. (2012, juni 12). *Norepinephrine, Epinephrine and Acetylcholine - Synthesis, Release and Metabolism*. Retrieved from Cardiovascular Pharmacology Concepts: <http://cvpharmacology.com/norepinephrine>
- Kniffin, C. L., Gross, M. B., Hartz, P. A., Black, J. L., McKusick, V. A., & Hamosh, A. (2014, Juni 16). *MONOAMINE OXIDASE A; MAOA*. (OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man, Editors, & Johns Hopkins University, Producer) Retrieved 2015, from OMIM: <http://www.omim.org/entry/309850>
- Kolthoff, E. (2011). *Basisboek criminologie*. Den Haag: Boom Lemma.
- Krämer, U. M., Riba, J., Richter, S., & Münte, T. F. (2011). An fMRI Study on the Role of Serotonin in Reactive Aggression. *PLoS ONE*, *6*(11). doi:10.1371/journal.pone.0027668
- Krug, E. G., Mercy, J. A., Dahlberg, L. L., & Zwi, A. B. (2002, Oktober 5). The world report on violence and health. *The Lancet*, *360*(9339), 1083-1088.
- Kuepper, Y., Grant, P., Wielpuetz, C., & Hennig, J. (2013). MAOA-uVNTR genotype predicts interindividual differences in experimental aggressiveness as a function of the degree of provocation. *Behavioural Brain Research*, *247*, 73-78.
- Kulikova, M. A., Maluchenko, N. V., Timofeeva, M. A., Shlepzova, V. A., Schegelkova, J. V., Sysoeva, O. V., . . . Tonevitsky, A. G. (2008). Effect of functional catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on physical aggression. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, *145*(1), 62-64.
- Lachman, H. M., Nolan, K. A., Mohr, P., Saito, T., & Volavka, J. (1998). Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, *155*(6), 835-837.
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 243-250.
- Lam, L. C., Tang, N. L., Ma, S. L., Zang, W., & Chiu, H. F. (2004). 5-HT_{2A} T102C receptor polymorphism and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*(6), 523-526.

- Lanier, M. M., & Henry, S. (2004). *Essential criminology (second edition)*. Boulder, Colo: Westview Press.
- Lappalainen, J., Long, J. C., Eggert, M., Ozaki, N., Robin, R. W., Brown, G. L., . . . Goldman, D. (1998). Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations. *Archives of General Psychiatry*, *55*(11), 989-994.
- LeBlanc, J., & Ducharme, M. B. (2007). Plasma dopamine and noradrenaline variations in response to stress. *Physiology & Behavior*, *91*(2-3), 208-211.
- Lee, B. T., & Ham, B. J. (2008). Monoamine oxidase A-uVNTR genotype affects limbic brain activity in response to affective facial stimuli. *Neuroreport*, *19*, 515-519.
- Leids Universitair medisch centrum. (2013, November 22). *Leids Universitair medisch centrum*. Retrieved from LUMC: <https://www.lumc.nl/con/1060/907291115122341/907290301362341/>
- Lemondé, S., Turecki, G., Bakish, D., Du, L., Hrdina, P. D., Bown, C. D., . . . Albert, P. R. (2003). Impaired Repression at a 5-Hydroxytryptamine 1A Receptor Gene Polymorphism Associated with Major Depression and Suicide. *The Journal of Neuroscience*, *23*(25), 8788–8799.
- Lesch, K. P., & Merschdorf, U. (2000). Impulsivity, Aggression, and Serotonin: A Molecular Psychobiological Perspective. *Behavioral Sciences and the Law*, *18*, 581–604.
- Lesch, K.-P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., . . . Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, *274*(5292), 1527-1531.
- Liao, D.-L., Hong, C.-J., Shih, H.-L., & Tsai, S.-J. (2004). Possible Association between Serotonin Transporter Promoter Region Polymorphism and Extremely Violent Crime in Chinese Males. *Neuropsychobiology*(50), 284-287.
- Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melén, K., Julkunen, I., & Taskinen, J. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*, *34*(13), 4202-4210.
- Mann, J. J. (2003). Neuobiology of suicidal behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*, 819-828.
- McDermott, R., Tingley, D., Cowden, J., Frazzetto, G., & Johnson, D. D. (2009). Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(7), 2118–2123.

- McFarquhar, H., & Moore, C. (2011). *Key concepts in criminology and criminal justice*. Basingstoke: Palgrave Macmillan.
- McLaughlin, E., & Muncie, J. (2013). *The Sage dictionary of criminology (3rd edition)*. London: Sage.
- Meaburn, E. L., Schalkwyk, L., & Mill, J. (2010). Allele-specific methylation in the human genome: Implications for genetic studies of complex disease. *Epigenetics*, 5(7), 578-582.
- Melod. (2009, September 15). *Neurotransmitter: serotonin*. Retrieved from InfoNu.nl: <http://wetenschap.infoanu.nl/anatomie/42519-neurotransmitter-serotonine.html>
- Meyer-Lindenberg, A., Buckholtz, J. W., Kolachana, B., Hariri, A. R., Pezawas, L., Blasi, G., . . . Weinberger, D. R. (2006). Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(16), 6269–6274.
- Meyer-Lindenberg, A., Hariri, A. R., Munoz, K. E., Mervis, C. B., Mattay, V. S., Morris, C. A., & Berman, K. (2005). Neural correlates of genetically abnormal social cognition in Williams syndrome. *Nature Neuroscience*, 8, 991-993.
- Miczek, K. A., & de Almeida, R. M. (2001). Oral drug self-administration in the home cage of mice: alcohol-heightened aggression and inhibition by the 5-HT_{1B} agonist anpirtoline. *Psychopharmacology*, 157(4), 421-429.
- Miczek, K. A., & Fish, E. W. (2005). Monoamines, GABA, glutamate and aggression. In R. J. Nelson, *Biology of Aggression* (pp. 114-149). New York: Oxford University Press.
- Miczek, K. A., de Almeida, R. M., Kravitz, E. A., Rissman, E. F., de Boer, S. F., & Raine, A. (2007). Neurobiology of Escalated Aggression and Violence. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(44), 11803-11806.
- Miczek, K. A., Fish, E. W., De Bold, J. F., & De Almeida, R. M. (2002). Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and gamma-aminobutyric acid systems. *Psychopharmacology (Berl)*, 163(3-4), 434-458.
- Miczek, K. A., Hussain, S., & Faccidomo, S. (1998). Alcohol-heightened aggression in mice: attenuation by 5-HT_{1A} receptor agonists. *Psychopharmacology*, 139(1-2), 160-168.
- Migeon, B. R. (2007, Juni). Why females are mosaics, x-chromosome inactivation, and sex differences in disease. *Gender Medicine*, 4(2), 97-105.

- Mignone, F., Gissi, C., Liuni, S., & Pesole, G. (2002). Untranslated regions of mRNAs. *Genome Biology*, 3(3), reviews0004.1–0004.10.
- Miles, D. R., & Carey, G. (1997). Genetic and Environmental Architecture of Human Aggression. *Journal of Personality and Social Psychology*, 72(1), 207-217.
- Mirenowicz, J., & Schultz, W. (1996). Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature*, 379(6564), 449-451.
- Missale, C., Nash, S., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews*, 78, 189-225.
- Moffitt, T. E. (2005). The New Look of Behavioral Genetics in Developmental Psychopathology: Gene-Environment Interplay in Antisocial Behaviors. *Psychological Bulletin*, 131(4), 533-554.
- Moffitt, T. E., Brammer, G. L., Caspi, A., Fawcett, J., Raleigh, M., Yuwiler, A., & Silva, P. (1998, March 15). Whole blood serotonin relates to violence in an epidemiological study. *Biological Psychiatry*, 43(6), 446-457.
- Murphy, D. L., Li, Q., Engel, S., Wichems, C., Andrews, A., Lesch, K.-P., & Uhl, G. (2001). Genetic perspectives on the serotonin transporter. *Brain Research Bulletin*, 56(5), 487-494.
- Navarro, J. F., Burón, E., & Martín-López, M. (2004). Behavioral profile of L-655,708, a selective ligand for the benzodiazepine site of GABA-A receptors which contain the $\alpha 5$ subunit, in social encounters between male mice. *Aggressive Behavior*, 30(4), 319-325.
- Nelson, R. J., & Trainor, B. C. (2007, Juli). Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(7), 536-546.
- New, A. S., Gelernter, J., Goodman, M., Mitropoulou, V., Koenigsberg, H., Silverman, J., & Siever, L. J. (2001). Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. *Biological Psychiatry*, 50(1), 62-65.
- Newman, S. W. (1999). The medial extended amygdala in male reproductive behavior. A node in the mammalian social behavior network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 242-257.
- Nicotra, A., Pierucci, F., Parvez, H., & Senatori, O. (2004, Januari). Monoamine Oxidase Expression During Development and Aging. *NeuroToxicology*, 25(1-2), 155-165.
- Noble, E. P., Gottschalk, L. A., Fallon, J. H., Ritchie, T. L., & Wu, J. C. (1997). D2 dopamine receptor polymorphism and brain regional glucose metabolism. *American Journal of Medical Genetics*, 74(2), 162-166.

- Nomura, M., Kusumi, I., Kaneko, M., Masui, T., Daiguji, M., Ueno, T., . . . Nomura, Y. (2006). Involvement of a polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor gene in impulsive behavior. *Psychopharmacology*, *187*, 30–35.
- Noskova, T., Pivac, N., Nedic, G., Kazantseva, A., Gaysina, D., Faskhutdinova, G., . . . Seler, D. (2008). Ethnic differences in the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in several European populations. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *32*(7), 1735-1739.
- Nussbaum, R. L., McInnes, R. R., & Willard, H. F. (2004). Gene Mapping and the Human Genome Project. In M. W. Thompson, *Thompson & Thompson genetics in medicine* (6 ed., pp. 111-134). Philadelphia: Saunders.
- Ochsner, K. N., Ray, R. D., Cooper, J. C., Robertson, E. R., Chopra, S., Gabrieli, J. D., & Gross, J. J. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *NeuroImage*, *23*(2), 483-499.
- Olivier, B. (2005). Serotonergic mechanisms in aggression. *Novartis Foundation symposium*, *268*, 171-183.
- Olivier, B., & van Oorschot, R. (2005). 5-HT_{1B} receptors and aggression: A review. *European Journal of Pharmacology*, *526*, 207–217.
- Olivier, B., Mos, J., Hartog, J., & Rasmussen, D. L. (1990). Serenics: A new class of drugs for putative selective treatment of pathological destructive behaviour. *Drug News & Perspectives*, *3*, 261-271.
- Olivier, B., Mos, J., van Oorschot, R., & Hen, R. (1995, Oktober). Serotonin receptors and animal models of aggressive behavior. *Pharmacopsychiatry*, *28*, 80-90.
- Pakes, S. a., & Pakes, F. J. (2009). *Criminal psychology*. Cullompton: Willan.
- Parsey, R. V., Oquendo, M. A., Simpson, N. R., Ogden, R., Van Heertum, R., Arango, V., & Mann, J. (2002). Effects of sex, age, and aggressive traits in man on brain serotonin 5-HT_{1A} receptor binding potential measured by PET using [C-11]WAY-100635. *Brain Research*, *954*(2), 173-182.
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Neuroscience*, *2*, 417-427.
- Pauwels, L. (2012). *Op zoek naar de oorzaken van criminaliteit?* Gent: Academia Press.
- Pavlov, K. A., Chistiakov, D. A., & Chekhonin, V. P. (2012, Februari). Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *Journal of Applied Genetics*, *53*(1), 61-82.

- Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E. M., Verchinski, B. A., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., . . . Weinberger, D. R. (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience*, *8*, 828-834.
- Philibert, R. A., Wernett, P., Plume, J., Packer, H., Brody, G. H., & Beach, S. R. (2011). Gene environment interactions with a novel variable Monoamine Oxidase A transcriptional enhancer are associated with antisocial personality disorder. *Biological Psychology*, *87*(3), 366-371.
- Pickles, A., Hill, J., Breen, G., Quinn, Abbot, K., Jones, H., & Sharp, H. (2013). Evidence for interplay between genes and parenting on infant temperament in the first year of life: monoamine oxidase A polymorphism moderates effects of maternal sensitivity on infant anger proneness. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *54*(12), 1308-1317.
- Piñeyro, G., & Blier, P. (1999, September 1). Autoregulation of Serotonin Neurons: Role in Antidepressant Drug Action. *Pharmacological Reviews*, *51*(3), 533-591.
- Plomin, R., & Davis, O. S. (2009). The future of genetics in psychology and psychiatry: microarrays, genome-wide association, and non-coding RNA. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *50*(1-2), 63-71.
- Preuss, U., Koller, G., Bondy, B., Bahlmann, M., & Soyka, M. (2001). Impulsive traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism in alcohol dependents: possible association but no influence of personality disorders. *Neuropsychobiology*, *43*(3), 186-191.
- Provençal, N., Booij, L., & Tremblay, R. E. (2015). The developmental origins of chronic physical aggression: biological pathways triggered by early life adversity. *The Journal of Experimental Biology*, 123-133.
- Rabinowitz, J., Avnon, M., & Rosenberg, V. (1996). Effect of clozapine on physical and verbal aggression. *Schizophrenia Research*, *22*(3), 249-255.
- Rafter, N. (2008). *The criminal brain: understanding biological theories of crime*. New York: New York University Press.
- Rafter, N. H. (2009). *The origins of criminology : a reader*. Abingdon: Routledge.
- Raine, A. (2002). The Biological basis of crime. In J. Q. Wilson, *Crime: Public Policies for Crime Control* (pp. 43-74). Oakland, California: ICS Press.
- Raine, A. (2013). *The anatomy of violence: the biological roots of crime*. London: Allen Lane.

- Raine, A., & Glenn, A. L. (2013). Neurocriminology: implications for the punishment, prediction and prevention of criminal behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, *15*, 54-63.
- Ressler, K. J., & Nemeroff, C. B. (2000). Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, *12*(supplement 1), 2-19.
- Rhee, S. H., & Waldman, I. D. (2002). Genetic and environmental influences on antisocial behavior: A meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychological Bulletin*, *128*(3), 490-529.
- Ricci, L. A., Knyshevski, I., & Melloni, R. H. (2005). Serotonin type 3 receptors stimulate offensive aggression in Syrian hamsters. *Behavioural Brain Research*, *156*(1), 19-29.
- Risch, N. J. (2000). Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature*, *405*, 847-856.
- Risch, N., & Merikangas, K. (1996). The Future of Genetic Studies of Complex Human Diseases. *Science*, *273*(5281), 1516-1517.
- Robinson, M. D., & Wilkowski, B. M. (2010). Personality Processes in Anger and Reactive Aggression: An Introduction. *Journal of Personality*, *78*(1), 1-8.
- Rodriguez, R. M., Chu, R., Caron, M. G., & Wetsel, W. C. (2004). Aberrant responses in social interaction of dopamine transporter knockout mice. *Behavioural Brain Research*, *148*(1-2), 185-198.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paul. enferm. [online]*, *20*(2), 5-6.
- Rudissaar, R., Pruus, K., Skrebuhhova, T., Allikmets, L., & Matto, V. (1999). Modulatory role of 5-HT₃ receptors in mediation of apomorphine-induced aggressive behaviour in male rats. *Behavioural Brain Research*, *106*(1-2), 91-96.
- Rujescu, D., Giegling, I., Gietl, A., Hartmann, A. M., & Möller, H.-J. (2003, Juli 1). A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biological Psychiatry*, *54*(1), 34-39.
- Rujescu, D., Giegling, I., Sato, T., & Möller, H.-J. (2003). Lack of association between serotonin 5-HT_{1B} receptor gene polymorphism and suicidal behavior. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *116B*(1), 69-71.
- Rutter, M. (2012). Gene–environment interdependence. *European Journal of Developmental Psychology*, *9*(4), 391-412.

- Sabol, S. Z., Hu, S., & Hamer, D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human Genetics*, *103*(3), 273-279.
- Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., & Russell, V. A. (2005, Juni). a dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (adhd) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behavioral and Brain Sciences*, *3*(28), 397-419.
- Samuels, J., Bienvenu, J. O., Cullen, B., Costa, P. T., Eaton, W. W., & Nestadt, G. (2004). Personality dimensions and criminal arrest. *Comprehensive Psychiatry*, *45*(4), 275-280.
- Sanchez, C., Arnt, J., Hyttel, J., & Moltzen, E. K. (1993). The role of serotonergic mechanisms in inhibition of isolation-induced aggression in male mice. *Psychopharmacology*, *110*(1-2), 53-59.
- Sanders, A. R., Cao, Q., Taylor, J., Levin, T. E., Badner, J. A., Cravchik, A., . . . Gejman, P. V. (2001). Genetic Diversity of the Human Serotonin Receptor 1B (HTR1B) Gene. *Genomics*, *72*(1), 1-14.
- Sanders, A. R., Duan, J., & Gejman, P. V. (2002). DNA variation and psychopharmacology of the human serotonin receptor 1B(HTR1B) gene. *Pharmacogenomics*, *3*(6), 745-762.
- Sari, Y. (2004). Serotonin1B receptors: from protein to physiological function and behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *28*(6), 565-582.
- Schalkwyk, L. C., Meaburn, E. L., Smith, R., Dempster, E. L., Jeffries, A. R., Davies, M. N., . . . Mill, J. (2010). Allelic Skewing of DNA Methylation Is Widespread across the Genome. *American Journal of Human Genetics*, *86*(2), 196-212.
- Schinka, J. A., Busch, R. M., & Robichaux-Keene, N. (2004). A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Molecular Psychiatry*, *9*, 197-202.
- Schlapp, M. G., & Smith, E. H. (1928). *The new criminology: a consideration of the chemical causation of abnormal behavior*. New York: Boni and Liveright.
- Schmidt, L. A., Fox, N. A., Perez-Edgar, K., Hu, S., & Hamer, D. H. (2001). Association of DRD4 with attention problems in normal childhood development. *Psychiatric Genetics*, *11*(1), 25-29.
- Schram, P. J., & Tibbetts, S. G. (2014). *Introduction to Criminology. Why do they do it?* Los Angeles: Sage Publications.

- Scott, S., Knapp, M., Henderson, J., & Maughan, B. (2001). Financial cost of social exclusion: follow up study of antisocial children into adulthood. *BMJ : British Medical Journal*, 323(7306), 191.
- Serretti, A., Drago, A., & De Ronchi, D. (2007). HTR2A Gene Variants and Psychiatric Disorders: A Review of Current Literature and Selection of SNPs for Future Studies. *Current Medicinal Chemistry*, 14(19), 2053-2069.
- Shah, S. A., & Roth, L. H. (1974). biological and psychophysiological factors in criminality. In D. Glaser (ed.), *Handbook of criminology*. Chicago: Rand McNally.
- Shih, J. C., Chen, K., & Ridd, M. J. (1999). Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annual Review of Neuroscience*, 22, 197-217.
- Shoemaker, R., Deng, J., Wang, W., & Zhang, K. (2010). Allele-specific methylation is prevalent and is contributed by CpG-SNPs in the human genome. *Genome Research*, 20(7), 883-889.
- Siegel, A., & Douard, J. (2011). Who's flying the plane: Serotonin levels, aggression and free will. *International Journal of Law and Psychiatry*, 34(1), 20-29.
- Siegel, A., & Victoroff, J. (2009). Understanding human aggression: New insights from neuroscience. *International Journal of Law and Psychiatry*(32), 209-215.
- Siegel, A., Roeling, T. A., Gregg, T. R., & Kruk, M. R. (1999). Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 23(3), 359-389.
- Siever, L. J. (2008). Neurobiology of aggression and violence. *The American Journal of Psychiatry*, 165(4), 429-442.
- Siever, L. J. (2008). Neurobiology of Aggression and Violence. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 165(4), 429-442.
- Silva, H., Iturra, P., Solari, A., Villarroel, J., Jerez, S., Jiménez, M., . . . Bustamante, M. (2010). Fluoxetine response in impulsive-aggressive behavior and serotonin transporter polymorphism in personality disorder. *Psychiatric Genetics*, 20(1), 25-30.
- Simpson, D. (2005). Phrenology and the neurosciences: contributions of F.J. Gall and J.G. Spurzheim. *Anz Journal of Surgery*, 75(6), 475-482.
- Sjöberg, R. L., Ducci, F., Barr, C. S., Newman, T. K., Dell'Osso, L., Virkkunen, M., & Goldman, D. (2008). A Non-Additive Interaction of a Functional MAO-A VNTR and Testosterone Predicts Antisocial Behavior. *Neuropsychopharmacology*, 33, 425-430.

- Soloff, P. H., Meltzer, C. C., Becker, C., Greer, P. J., Kelly, T. M., & Constantine, D. (2003). Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *123*(3), 153-163.
- Sotres-Bayon, F., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2006). Brain Mechanisms of Fear Extinction: Historical Perspectives on the Contribution of Prefrontal Cortex. *Biological Psychiatry*, *60*(4), 329-336.
- Sparkes, R. S., Lan, N., Klisak, I., Mohandas, T., Diep, A., Kojis, T., . . . Shih, J. C. (1991). Assignment of a serotonin 5HT-2 receptor gene (HTR2) to human chromosome 13q14–q21 and mouse chromosome 14. *Genomics*, *9*(3), 461-465.
- Staner, L., & Mendlewicz, J. (1998). Heredity and role of serotonin in aggressive impulsive behavior. *L'Encephale*, *24*(4), 355-364.
- Stein, J. L., Wiedholz, L. M., Bassett, D. S., Weinberger, D. R., Zink, C. F., Mattay, V. S., & Meyer-Lindenberg, A. (2007). A validated network of effective amygdala connectivity. *NeuroImage*, *36*(3), 736-745.
- Stetler, D. A., Davis, C., Leavit, K., Schriger, I., Benson, K., Bhakta, S., . . . Bortolato, M. (2014, November). Association of low-activity MAOA allelic variants with violent crime in incarcerated offenders. *Journal of Psychiatric Research*(58), 69-75.
- Stol, W., & van Wijk, A. (2008). *Inleiding criminaliteit en opsporing*. Den Haag: Boom juridische uitgevers.
- Strobel, A., Gutknecht, L., Rothe, C., Reif, A., Mössner, R., Zeng, Y., . . . Lesch, K.-P. (2003). Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits. *Journal of Neural Transmission*, *110*(12), 1445-1453.
- Strous, R. D., Bark, N., Parsia, S. S., Volavka, J., & Lachman, H. M. (1997, Maart 24). Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatry Research*, *69*(2-3), 71-77.
- Strous, R. D., Ritsner, M. S., Adler, S., Ratner, Y., Maayan, R., Kotler, M., . . . Weizman, A. (2009). Improvement of aggressive behavior and quality of life impairment following S-Adenosyl-Methionine (SAM-e) augmentation in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*, *19*(1), 14-22.
- Swann, A. C. (2003). Neuroreceptor mechanisms of aggression and its treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *64*(4), 26-35.
- Thienpont, K. (2005). *Over daders : een basisstudie in de biosociale criminologie*. Gent: Academia press.

- Tikkanen, R., Auvinen-Lintunen, L., Ducci, F., Sjöberg, R. L., Goldman, D., Tiihonen, J., . . . Virkkunen, M. (2011). Psychopathy, PCL-R, and MAOA genotype as predictors of violent reconvictions. *Psychiatry Research, 185*(3), 382–386.
- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience, 10*, 397-409.
- Umukoro, S., Aladeokin, A. C., & Eduviere, A. T. (2013). Aggressive behavior: A comprehensive review of its neurochemical mechanisms and management. *Aggression and Violent Behavior, 18*, 195-203.
- UniProt Consortium. (2002-2015). *P31645 - SC6A4_HUMAN*. Retrieved Mei 5, 2015, from UniProt: <http://www.uniprot.org/uniprot/P31645>
- University of Pennsylvania. (2014, december 15). *Department of criminology*. Retrieved from Penn Arts & Sciences: <https://crim.sas.upenn.edu/about-us>
- van der Vegt, B. J., Lieuwens, N., Cremers, T. I., de Boer, S. F., & Koolhaas, J. M. (2003, September). Cerebrospinal fluid monoamine and metabolite concentrations and aggression in rats. *Hormones and Behavior, 44*(3), 199–208.
- van Dierendonck, J. H. (2012, Januarie 17). *Neurocriminoloog prof. dr. A. Raine: kijken naar de amygdala*. Retrieved from Nederlandse vereniging voor psychiatrie: <http://www.nvvp.net/Content/Files/file/Interview%20Raine.pdf>
- van Erp, A. M., & Miczek, K. A. (2000). Aggressive Behavior, Increased Accumbal Dopamine, and Decreased Cortical Serotonin in Rats. *The Journal of Neuroscience, 20*(24), 9320-9325.
- Vandenbergh, D. J., Persici, A. M., Hawkins, A. L., Griffin, C. A., Li, X., Wang, J. E., & Uhl, G. R. (1992). Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics, 14*(4), 1104-1106.
- VanNess, S. H., Owens, M. J., & Kilts, C. D. (2005). The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genetics, 6*(55).
- Varnäs, K., Halldin, C., & Hakan, H. (2004). Autoradiographic distribution of serotonin transporters and receptor subtypes in human brain. *Human Brain Mapping, 22*(3), 246-260.
- Vaske, J., Wright, J., & Beaver, K. M. (2011). A Dopamine Gene (DRD2) Distinguishes Between Offenders Who Have and Have Not Been Violently Victimized. *International Journal of Offender Therapy and Comparative Criminology, 55*(2), 251-267.

- Vassos, E., Collier, D. A., & Fazel, S. (2014). Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies of violence and aggression. *Molecular Psychiatry*, *19*, 471-477.
- Vetulani, J. (2013). Neurochemistry of impulsiveness and aggression. *Psychiatria Polska*, *47*(1), 103-113.
- Viding, E., & Frith, U. (2006). Genes for susceptibility to violence lurk in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *16*, 6085-6086.
- Vila, B. (1994). a general paradigm for understanding criminal behavior: extending evolutionary ecological theory. *Criminology*, *32*(3), 311-360.
- Vitaro, F., & Brendgen, M. (2005). Proactive and Reactive Aggression: A Developmental Perspective. In R. E. Tremblay, W. W. Hartup, & J. Archer, *Developmental origins of aggression* (pp. 178-201). New York: Guilford Press.
- Vitiello, B., & Stoff, D. M. (1997, Maart). Subtypes of Aggression and Their Relevance to Child Psychiatry. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *3*(36), 307-315.
- Volavka, J., Bilder, R., & Nolan, K. (2004). Catecholamines and Aggression: The Role of COMT and MAO Polymorphisms. *Annals of the New York Academy of Sciences*(1036), 393-398.
- Vold, G. B., Bernard, T. J., & Snipes, J. B. (1998). *Theoretical criminology*. New York: Oxford University Press.
- Volkow, N. D., Tancredib, L. R., Grant, C., Gillespie, H., Valentine, A., Mullani, N., . . . Hollister, L. (1995). Brain glucose metabolism in violent psychiatric patients: a preliminary study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *61*(4), 243-253.
- Wagner, S., Baskaya, O., Anicker, N. J., Dahmen, N., Lieb, K., & Tadic, A. (2010). The catechol o-methyltransferase (COMT) val(158)met polymorphism modulates the association of serious life events (SLE) and impulsive aggression in female patients with borderline personality disorder (BPD). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *122*(2), 110-117.
- Walsh, A. (2009). *Biology and criminology: the biosocial synthesis*. New York: Routledge.
- Walsh, A., & Beaver, K. M. (2009). *Biosocial criminology : new directions in theory and research*. New York: Routledge.
- Weinshenker, N. J., & Siegel, A. (2002). Bimodal classification of aggression: affective defense and predatory attack. *Aggression and Violent Behavior*, *7*(3), 237-250.

- Weizmann Institute of Science. (2015). *Solute Carrier Family 6 (Neurotransmitter Transporter)*,... Retrieved from GeneCards: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLC6A4>
- Williams College Neuroscience. (1998). *Multimedia Neuroscience Education Project*. (B. Zimmerberg, & L. Wisniewski, Editors) Retrieved from Synaptic Transmission: A Four Step Process: <http://web.williams.edu/imput/synapse/pages/introduction.htm>
- Williams College Neuroscience. (1998). *Synaptic Transmission: a Four Step Process*. (B. Zimmerberg, & L. Wisniewski, Editors) Retrieved from Multimedia Neuroscience Education Project: <http://web.williams.edu/imput/synapse/pages/introduction.htm>
- Williams, L. M., Gatt, J. M., Kuan, S. A., Dobson-Stone, C., Palmer, D. M., Paul, R. H., . . . Gordon, E. (2009). A Polymorphism of the MAOA Gene is Associated with Emotional Brain Markers and Personality Traits on an Antisocial Index. *Neuropsychopharmacology*, *34*, 1797–1809.
- Wils, K. (2005). *De omweg van de wetenschap: het positivisme en de Belgische en Nederlandse intellectuele cultuur, 1845-1914*. Amsterdam: Amsterdam University Press.
- Wilson, J. Q., & Herrnstein, R. J. (1985). *Crime and human nature*. New York: Simon and Schuster.
- Wingfield, J. C., & Sapolsky, R. M. (2003). Reproduction and Resistance to Stress: When and How. *Journal of Neuroendocrinology*, *15*(8), 711-724.
- Winqvist, R., Lundstrom, K., Salminen, M., Laatikainen, M., & Ulmanen, I. (1991). Mapping of human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.2 and detection of a frequent RFLP with BglI. *Cytogenetics and Cell Genetics*(58), 2051.
- Wright, A. F., Carothers, A. D., & Pirastu, M. (1999). Population choice in mapping genes for complex diseases. *Nature Genetics*, *23*, 397-404.
- x. (2012, juni 14). *Definition of Linkage analysis*. Retrieved from Medicinenet: <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=4166>
- x. (2012, juni 6). *DSM-IV-TR: Aandachtstekortstoornissen en gedragsstoornissen*. Retrieved from Praktijkbuitenpost: <https://www.praktijkbuitenpost.nl/wp-content/uploads/2012/06/DSM-IV-TR-Aandachtstekortstoornissen-en-gedragsstoornissen.pdf>
- Yu, Y. W.-Y., tsai, S.-J., Hong, C.-J., Chen, T.-J., Chen, M.-C., & Yang, C.-W. (2005). Association Study of a Monoamine Oxidase A Gene Promoter Polymorphism with Major Depressive Disorder and Antidepressant Response. *Neuropsychopharmacology*, *30*, 1719-1723.

- Zai, C. C., Ehtesham, S., Choi, E., Nowrouzi, B., de Luca, V., Stankovich, L., . . . Beitchman, J. H. (2012). Dopaminergic system genes in childhood aggression: Possible role for DRD2. *The World Journal of Biological Psychiatry, 13*(1), 65-74.
- Zammit, S., Jones, G., Jones, S. J., Norton, N., Sanders, R. D., Milham, C., . . . Owen, M. J. (2004). Polymorphisms in the MAOA, MAOB, and COMT genes and aggressive behavior in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 128B*(1), 19-20.
- Zouk, H., McGirr, A., Lebel, V., Benkelfat, C., Rouleau, G., & Turecki, G. (2007). The Effect of Genetic Variation of the Serotonin 1B Receptor Gene on Impulsive Aggressive Behavior and Suicide. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics), 144B*(8), 996-1002.