

## Ανασκόπηση Review

# Επιθετική συμπεριφορά: Σύγχρονα θεωρητικά και βιολογικά δεδομένα

Ο. Γιωτάκος

Ψυχιατρική Κλινική, 414 Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

Ψυχιατρική 2013, 24:117-131

**Η** επιθετικότητα εκδηλώνεται ανάλογα με το γενικότερο ψυχοπαθολογικό πλαίσιο στο οποίο εμφανίζεται. Στην περίπτωση της αντικοινωνικής διαταραχής προσωπικότητας επικρατεί η έλλειψη ενσυναίσθησης και οι συχνές εγκληματικές πράξεις, ενώ όταν η τάση για επιθετικότητα σχετίζεται με συνυπάρχουσα γνωστική αποδιοργάνωση ή έκπτωση ελέγχου της πραγματικότητας, όπως στην περίπτωση της ψύχωσης, η επιθετικότητα μπορεί να εκδηλωθεί με ισχυρά αποκλίνουσες συμπεριφορές, όπως φόνο. Αν και η πλειονότητα των ατόμων με σχιζοφρένεια δεν προβαίνει σε βίαιες ενέργειες, οι κλινικοί αναγνωρίζουν ότι κάποια άτομα με τη διάγνωση αυτή μπορεί να αποτελούν υψηλό κίνδυνο για την κοινότητα, ιδιαίτερα αυτά με συνυπάρχουσα χρήση ουσιών, ελλιπή τήρηση της ψυχιατρικής αγωγής, καθώς και ιστορικό επανειλημμένων εισαγωγών σε κλινική ή ιστορικό συλλήψεων. Παρόμοια, επεισοδιακή επιθετικότητα συνοδεύει συχνά ασθενείς με άνοια. Όταν η επιθετικότητα σχετίζεται με συναισθηματική αστάθεια η παρορμητική επιθετικότητα συχνά αφορά στην οριακή διαταραχή προσωπικότητας. Η τάση επίσης για επιθετικότητα μπορεί να ενισχυθεί από την αλλαγή της διάθεσης, όπως στην περίπτωση της διπολικής διαταραχής ή της διαταραχής πανικού. Η πιο κοινή όμως συννοσηρότητα είναι η διαταραχή από χρήση ουσιών, η οποία συμβάλλει ισχυρά στη γνωστική αποδιοργάνωση και έλλειψη αναστολών. Σύμφωνα με τα βιολογικά δεδομένα, αυξημένη δραστηριότητα της αμυγδαλής, συνοδευόμενη από ανεπαρκή προμετωπιαία ρύθμιση, συμβάλλει στην αύξηση της πιθανότητας για επιθετική συμπεριφορά. Αναπτυξιακές αλλοιώσεις στο πρωμετωπιαίο-υποφλοιώδες κύκλωμα, όπως επίσης και μη ομαλή λειτουργία των νευροδιαβιβαστών, συνεισφέρουν στην ανάπτυξη της επιθετικότητας. Οι μέχρι στιγμής έρευνες με PET ή SPECT που εστιάζουν στη σχιζοφρένεια δείχνουν μειωμένη δραστηριότητα στο μετωπο-κροταφικό κύκλωμα. Έρευνες με fMRI δείχνουν ότι εκείνα τα άτομα με σχιζοφρένεια στα οποία συνυπάρχουν αντικοινωνικά στοιχεία προσωπικότητας καθώς και χρήση ουσιών, αποτελούν μία ξεχωριστή υποομάδα στην οποία τα γνωσιακά, νευρολογικά και συμπεριφορικά πρότυπα σχετίζονται περισσότερο με τα χαρακτηριστικά πρότυπα παρά με τη σχιζοφρένεια. Η σεροτονίνη διευκολύνει την προμετωπιαία αναστολή, κι έτσι η ανεπαρκής σεροτονινεργική δραστηριότητα ενισχύει την επιθετικότητα. Η γκαμπαμινεργική δραστηριότητα στους υποδοχείς GABA(A) μειώνει τη φλοιική αντιδραστικότητα, με συνέπεια η μειωμένη γκαμπαμινεργική δραστηριότητα να αυξήσει την επιθετικότητα. Η μη ισορροπημένη σεροτονινεργική δραστηριότητα, με αυξημένη δραστηριότητα του 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχέα και μειωμένη ευαισθησία του 5-HT<sub>2C</sub> υποδοχέα, μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα παρορμητικής επιθετικότητας. Η φλουοξετίνη μπορεί να αντιστρέψει αυτό το πρότυπο αυξάνοντας την προσυναπτική διαθεσιμότητα, μειώνο-

ντας τη δέσμευση του 5-HT<sub>2A</sub> και ενισχύοντας το σήμα στους 5-HT<sub>2c</sub> υποδοχείς. Τα άτυπα αντιψυχωτικά, τα οποία πέραν του D<sub>2</sub> αποκλεισμού, διαθέτουν σημαντικό 5-HT<sub>2A</sub> ανταγωνισμό, έχουν ικανοποιητικό αντιεπιθετικό αποτέλεσμα σε αρκετούς κλινικούς πληθυσμούς. Τα σταθεροποιητικά της διάθεσης, τα οποία τροποποιούν τη γλουταμινεργική/γκαμπαμινεργική ισορροπία, μειώνουν την ευερεθιστότητα και την παρορμητικότητα, ενώ το λίθιο έχει σαφή και τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα τόσο στην αυτοκτονικότητα όσο και στην παρορμητική επιθετικότητα

**Λέξεις ευρετηρίου:** Επιθετική συμπεριφορά, ψυχοπαθολογία, βιολογικά δεδομένα

## Ορισμοί

Η ανθρώπινη επιθετικότητα και βία είναι ένα ευρέως διαδεδομένο φαινόμενο. Η επιθετικότητα, οριζόμενη ως εχθρική, βλαπτική ή καταστρεπτική συμπεριφορά που συχνά προκαλείται από ματαίωση, μπορεί να είναι ατομική ή συλλογική. Οι επαγγελματίες ψυχικής υγείας καλούνται συχνά να αξιολογήσουν παθολογικές μορφές ατομικής επιθετικότητας στα πλαίσια κλινικών, νομικών και σχολικών δομών, αν και η γνώση μας για τις αιτίες και τη θεραπεία της παθολογικής επιθετικότητας και βίας είναι πτωχή.<sup>1</sup> Τα αίτια της ανθρώπινης επιθετικότητας είναι πολυπαραγοντικά, περιλαμβάνοντας κοινωνικο-οικονομικούς, πολιτισμικούς, ιατρικούς και ψυχολογικούς παράγοντες, ενώ ορισμένες μορφές παθολογικής επιθετικότητας, όπως η παρορμητική επιθετικότητα, παραπέμπουν στην υποκείμενη νευροβιολογία, την οποία μάλιστα πολύ πρόσφατα έχουμε αρχίσει να κατανοούμε. Η επιθετικότητα μπορεί να ταξινομηθεί με βάση τον στόχο, όπως επιθετικότητα προς τον εαυτό ή τους άλλους, με βάση τον τρόπο, όπως σωματική ή λεκτική, άμεση ή έμμεση επιθετικότητα, ή με βάση την αιτία, όταν οφείλεται σε νευρολογική ή ψυχιατρική νόσο. Η πλέον χρησιμοποιούμενη όμως και ίσως η πλέον αξιόπιστη ταξινόμηση αφορά στην προσχεδιασμένη και στην παρορμητική επιθετικότητα. Η προσχεδιασμένη επιθετικότητα σχετίζεται με συμπεριφορά που δεν συνδέεται τυπικά με ματαίωση ή δεν αποτελεί συνήθως απάντηση σε άμεση απειλή. Η προσχεδιασμένη επιθετικότητα δεν συνοδεύεται από διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ενώ κάποιες φορές είναι κοινωνικά αποδεκτή, όπως για παράδειγμα σε περιόδους πολέμου. Αντίθετα η παρορμητική επιθετικότητα χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα διέγερσης του αυτόνομου νευρικού συστήματος, καθώς και από αρνητικά συναισθήματα όπως θυμό ή φόβο. Η παρορμητική επιθετικότητα

αναφέρεται και ως αντιδραστική, συναισθηματική ή εχθρική επιθετικότητα και θεωρείται παθολογική όταν η επιθετική απόκριση είναι υπερβολική σε σχέση με τη συναισθηματική πρόκληση. Όταν η απειλή είναι άμεση και επικίνδυνη αυτή η μη προσχεδιασμένη επιθετικότητα μπορεί να εκληφθεί ως αμυντική και έτσι ως τμήμα των φυσιολογικών αντιδράσεων του ανθρώπου. Τα όρια επομένως μεταξύ της παθολογικής ή παρορμητικής επιθετικότητας και των πιο φυσιολογικών ή αναμενόμενων μορφών επιθετικότητας δεν είναι σαφή και έτσι άτομα με παθολογική επιθετικότητα μπορεί να εκλογικεύσουν τη βιαιότητά τους θεωρώντας την ως φυσιολογική αντίδραση.<sup>2</sup>

## Επιδημιολογία

Αναφορά του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας δείχνει ότι 1,5 εκατομμύρια άνθρωποι περίπου πεθαίνουν ανά έτος είτε από αυτο- ή από ετερο-κατευθυνόμενη επιθετικότητα.<sup>1</sup> Η παρορμητική λεκτική ή σωματική επιθετικότητα μπορεί να συσχετιστεί με μια σειρά από ψυχιατρικές διαταραχές και κυρίως διαταραχές προσωπικότητας όπως η οριακή και η αντικοινωνική προσωπικότητα. Οι συνέπειες αυτών των συμπεριφορών μπορεί να είναι σοβαρές και να περιλαμβάνουν συζυγική κακοποίηση και τραυματισμό, απώλεια εργασίας, εγκληματική επίθεση, βιασμό ή φόνο. Έρευνες σε οικογένειες και διδύμους δείχνουν ότι η επιθετικότητα, ιδιαίτερα η παρορμητική επιθετικότητα, παρουσιάζει ισχυρή κληρονομικότητα (44–72%).<sup>3</sup> Η αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επιθετικότητα και την αντικοινωνική συμπεριφορά. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τους οικογενειακούς, μεταξύ των οποίων η έκθεση στην επιθετικότητα κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, όπως επίσης και πολιτισμικούς και κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες. Τα άτομα με βιολογική προδιάθεση για επιθετικότητα μπορεί να εί-

και ιδιαίτερα ευάλωτα σε περιόδους ψυχοκοινωνικής αντιξοότητας.<sup>4</sup> Για παράδειγμα, έρευνες έδειξαν ότι τα γονίδια για τη σεροτονίνη και τη μονοαμική οξειδάση τύπου A (MAO-A) αλληλεπιδρούν με την κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία, δημιουργώντας έτσι προδιάθεση για επιθετικότητα.<sup>5</sup>

### **Ψυχοπαθολογία**

Η επιθετικότητα μπορεί να εκδηλωθεί με διαφορετικούς τρόπους, ανάλογα με το γενικότερο ψυχοπαθολογικό πλαίσιο στο οποίο εμφανίζεται. Για παράδειγμα, στην περίπτωση της αντικοινωνικής διαταραχής προσωπικότητας επικρατεί η έλλειψη ενσυναίσθησης και οι συχνές εγκληματικές πράξεις. Όταν η τάση για επιθετικότητα σχετίζεται με συνυπάρχουσα γνωστική αποδιοργάνωση ή έκπτωση του ελέγχου της πραγματικότητας, όπως στην περίπτωση της ψύχωσης, η επιθετικότητα μπορεί να εκδηλωθεί με ισχυρά αποκλίνουσες συμπεριφορές όπως φόνο, βιασμό και κατά συρροή δολοφονίες. Παρόμοια, επεισοδιακή επιθετικότητα συνοδεύει συχνά ασθενείς με άνοια. Όταν η επιθετικότητα σχετίζεται με συναισθηματική αστάθεια ή παρορμητική επιθετικότητα συχνά αφορά στην οριακή διαταραχή προσωπικότητας. Η τάση επίσης για επιθετικότητα μπορεί να ενισχυθεί από την αλλαγή της διάθεσης, όπως στην περίπτωση της διπολικής διαταραχής ή της διαταραχής πανικού. Η πιο κοινή όμως συννοσηρότητα είναι η διαταραχή από χρήση ουσιών, η οποία συμβάλλει ισχυρά στη γνωστική αποδιοργάνωση και την έλλειψη αναστολών. Σε καθένα από αυτά τα πλαίσια ψυχοπαθολογίας, η παρορμητική επιθετικότητα μπορεί να θεωρηθεί ότι ξεπερνά ένα κατώτερο κατώφλι ενεργοποίησης των επιθετικών αντιδράσεων έναντι ενός εξωτερικού ερεθίσματος, χωρίς να υπάρχει υπολογισμός των συνεπειών αυτής της συμπεριφοράς.<sup>6</sup>

### **Γενικοί παράγοντες κινδύνου**

Η βία και η επιθετικότητα προκαλούν σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία και σχετίζονται με σοβαρές ψυχικές διαταραχές, ιδιαίτερα με τη σχιζοφρένεια. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια δείχνουν ελαφρώς αυξημένα επίπεδα επιθετικότητας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, τα οποία μάλιστα αυξάνονται με τη συννοσηρότητα χρήσης ψυχοδραστικών ουσιών.<sup>7</sup> Η επιθετικότητα προκαλεί σωματικές

και ψυχολογικές επιπτώσεις τόσο στους ασθενείς όσο και στα θύματα, επιταχύνει την εισαγωγή σε νοσοκομείο, και αυξάνει το κόστος θεραπείας της σχιζοφρένειας. Η πρόβλεψη της επιθετικότητας σε κάποιο άτομο είναι δύσκολη. Κάποιες έρευνες έδειξαν ότι η πρόβλεψη της επιθετικότητας σε άτομα που πάσχουν από ψυχική διαταραχή είναι ακριβής μόνο στο ένα τρίτο των περιπτώσεων, ενώ άλλες ότι οι κλινικοί υπερδιαγνώσκουν την επιθετική συμπεριφορά.<sup>8</sup> Οι παράγοντες που ακολουθούν είναι σημαντικοί για την αποτίμηση του κινδύνου βιαιοπραγίας κάποιου ατόμου, είτε αυτό πάσχει από κάποια ψυχική διαταραχή είτε όχι.

### **Δημογραφικά**

Οι επιθετικές συμπεριφορές στον γενικό πληθυσμό κορυφώνονται στην ύστερη εφηβεία και την πρώιμη ενήλικη ζωή, τυπικά μεταξύ των ηλικιών 15 έως 25, ενώ η επιθετική συμπεριφορά των ψυχιατρικών ασθενών δείχνει να κορυφώνεται σε ελαφρώς μεγαλύτερη ηλικία. Στον γενικό πληθυσμό το φύλο αποτελεί έναν σταθερό παράγοντα, με τους άνδρες να είναι περισσότερο πιθανό να παρουσιάσουν επιθετική συμπεριφορά, ενώ στα άτομα με ψυχικές διαταραχές άνδρες και γυναίκες δεν φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά στον κίνδυνο αυτόν. Η βιαιοπραγία δείχνει να είναι τρεις φορές πιθανότερη στις χαμηλότερες κοινωνικο-οικονομικές τάξεις, σε σχέση με τις υψηλότερες. Επίσης, όσο πιο χαμηλή είναι η διανοητική ικανότητα ενός ατόμου τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος βιαιότητας. Η βιαιοπραγία δείχνει να είναι επίσης πιο πιθανή σε ανέργους και άτομα με χαμηλότερη εκπαίδευση. Οι άστεγοι ψυχικά ασθενείς διαπράττουν 35 φορές περισσότερα εγκλήματα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.<sup>9,10</sup>

### **Χαρακτηριστικά προσωπικότητας**

Η βιβλιογραφία δείχνει ότι κάποια συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας συνδέονται με βία συμπεριφορά. Αυτά τα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την παρορμητικότητα, τη χαμηλή ανοχή στη ματαίωση, τη μη ανοχή στην κριτική, την απρόσεκτη οδήγηση, την αντικοινωνική συμπεριφορά και τις επιφανειακές σχέσεις. Τόσο η έρευνα όσο και η κλινική πράξη δείχνουν ότι η επιθετική συμπεριφορά αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα δύο συγκεκριμένων διαταραχών προσωπικότητας, της οριακής και της αντικοινωνικής. Επιπλέον, το

άτομο με αντικοινωνική διαταραχή προσωπικότητας αναζητά συχνά εκδίκηση όταν σχεδιάζει και εκτελεί κάποια βίαιη πράξη. Ένα τέτοιο άτομο μπορεί επίσης να συμπεριφερθεί βίαια μετά από κατάναλωση αλκοόλ, μια ουσία που αυξάνει τα επίπεδα παρορμητικότητας. Επιπρόσθετα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας που συνεισφέρουν στη βιαιότητα είναι η απουσία ενσυναίσθησης και η άρνηση υπευθυνότητας. Η έρευνα στον χώρο της σχιζοφρένειας έχει επικεντρωθεί στον διαχωρισμό των σχιζοφρενών σε αυτούς που διαπράττουν εγκλήματα νωρίς κατά την εφηβεία και πριν την εκδήλωση της ασθένειάς τους, και σε εκείνους που διαπράττουν εγκλήματα αργότερα, στην ενήλικη ζωή, και συνήθως μετά την εκδήλωση της ασθένειας.<sup>11,12</sup>

### **Παιδική ηλικία**

Τα παιδιά που έχουν κακοποιηθεί σωματικά είναι περισσότερο πιθανό να γίνουν βίαιοι ως ενήλικες. Έχει φανεί ότι τα κακοποιημένα αγόρια τείνουν να ταυτίζονται με τον επιτιθέμενο, με αποτέλεσμα να γίνονται συχνότερα επιθετικοί, ενώ τα κακοποιημένα κορίτσια τείνουν να επαναλαμβάνουν τη θυματοποίησή τους στις σχέσεις τους ως ενήλικες.<sup>13</sup> Επιπρόσθετοι γενικοί παράγοντες που σχετίζονται με την επιθετικότητα περιλαμβάνουν τις απουσίες από το σχολείο, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και το φτωχό κοινωνικο-οικονομικό περιβάλλον.<sup>8</sup> Η βιβλιογραφία υποδεικνύει επίσης ότι ένα άτομο έχει αυξημένες πιθανότητες επιθετικότητας αν έχει ιστορικό διαταραχής υπερκινητικότητας, ιστορικό συλλήψεων για βίαιη συμπεριφορά, ιστορικό ψυχιατρικής νοσηλείας πριν από τα 18, καθώς και εμπρησμών και κακοποίησης ζώων.<sup>14</sup>

### **Χρήση ουσιών**

Ένα από τα πλέον ισχυρά ευρήματα στη βιβλιογραφία είναι ότι η χρήση ουσιών αυξάνει την πιθανότητα για επιθετική συμπεριφορά. Μεγάλη επιδημιολογική έρευνα έδειξε ότι το 25% αυτών που πληρούσαν τα κριτήρια για εξάρτηση ή κατάχρηση από αλκοόλ, και το 35% αυτών που πληρούσαν τα κριτήρια εξάρτησης ή χρήσης απαγορευμένων ουσιών, ήταν βίαιοι κατά το προηγούμενο έτος.<sup>15</sup> Η ίδια έρευνα έδειξε ότι ο συνδυασμός χρήσης ουσιών και ψυχικής διαταραχής προκαλεί περισσότερη βία από κάθε άλλον παράγοντα από μόνο του, καθώς επίσης ότι η οποιαδήποτε ψυχική διαταραχή

προκαλεί λιγότερη βία μόνη της, σε σύγκριση με τη χρήση ουσιών. Σε διερεύνηση του κινδύνου επιθετικότητας στη σχιζοφρένεια βρέθηκε ότι η σχιζοφρένεια από μόνη της αυξάνει 10 φορές τον κίνδυνο για ανθρωποκτονία, ενώ η συννοσηρότητα με χρήση ψυχοδραστικών ουσιών αυξάνει τον κίνδυνο 17 φορές.<sup>16</sup>

### **Ιστορικό επιθετικής συμπεριφοράς**

Ένας από τους ισχυρότερους δείκτες για μελλοντική επιθετική συμπεριφορά είναι το ιστορικό επιθετικής συμπεριφοράς. Επομένως, εάν κάποιο άτομο υπήρξε επιθετικό κατά το παρελθόν, είναι σημαντικό να ερευνηθεί περισσότερο το περιστατικό σχετικά με την αιτία που οδήγησε σε αυτό, καθώς και τους τρόπους που θα μπορούσε να αποφευχθεί. Είναι σημαντικό επίσης να ερευνηθεί η αντίληψη του ασθενούς σχετικά με τις προθέσεις του θύματος, γιατί η διερεύνηση αυτών των πεποιθήσεων ενδέχεται να αποκαλύψει ψυχωτικές πεποιθήσεις ή παραληρήματα.<sup>17</sup>

### **Ανθρωποκτονία**

Οι ανθρωποκτόνοι ψυχιατρικοί ασθενείς είναι συνήθως άνδρες, σε αναλογία 10 προς 1 με τις γυναίκες, άγαμοι σε ποσοστό τουλάχιστον 60%, νεαρής ηλικίας, άνεργοι και σχετικά χαμηλού μορφωτικού και κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου. Τα δεδομένα αυτά αφορούν και στους μη πάσχοντες από ψυχική νόσο ανθρωποκτόνους, στους οποίους όμως η μέση ηλικία διάπραξης του εγκλήματος είναι κατά μία 5ετία περίπου μικρότερη της αντίστοιχης των ψυχιατρικών ασθενών. Τουλάχιστον το 50% των ψυχικά ασθενών ανθρωποκτόνων πάσχουν από σχιζοφρένεια, συνήθως παρανοειδούς τύπου. Η παρουσία παραληρημάτων και διατακτικών ακουστικών ψευδαισθήσεων, καθιστούν τον πάσχοντα ιδιαίτερα επικίνδυνο για τη διάπραξη σοβαρότατου αδικήματος. Άλλες ψυχικές διαταραχές που συναντώνται σε ανθρωποκτόνους είναι η κατάχρηση αλκοόλ, η ουσιοεξάρτηση και οι διαταραχές προσωπικότητας, ειδικότερα οι διαταραχές της ομάδας Β κατά DSM-IV. Η διάπραξη της ανθρωποκτονίας συνήθως δεν είναι η πρώτη εκδήλωση βίαιης συμπεριφοράς εκ μέρους του ασθενούς, αφού σε ποσοστό τουλάχιστον 70% προηγούνται άλλες βίαιες συμπεριφορές, καθώς και εκδηλώσεις αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς.<sup>17-19</sup>

## Παράγοντες κινδύνου στη σχιζοφρένεια

### Υπότυπος

Η επιθετικότητα στη σχιζοφρένεια είναι ετερογενής. Ένα μέρος της σχετίζεται με τη νόσο και μπορεί να μειωθεί με αντιψυχωτική αγωγή. Άλλο κομμάτι της σχετίζεται με χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, είναι ανεξάρτητο από την ψύχωση και δεν φαίνεται να ανταποκρίνεται στις συνήθεις θεραπείες.<sup>7</sup> Επιπλέον, οι σταθερά επιθετικοί ασθενείς φαίνεται να διαφέρουν νευροβιολογικά από τους ασθενείς με περιστασιακή επιθετικότητα. Οι ερευνητές υποδεικνύουν διάφορους αναπτυξιακούς τρόπους πρόκλησης της επιθετικής συμπεριφοράς στη σχιζοφρένεια. Ο Swanson<sup>15</sup> υποθέτει παράγοντες που σχετίζονται με τα ψυχωτικά συμπτώματα κατά την ενήλικη ζωή, και παράγοντες σχετικούς με την αντικοινωνική συμπεριφορά της εφηβικής ηλικίας. Ο Krakowski<sup>20</sup> προτείνει τον διαχωρισμό των ασθενών σε αυτούς που γίνονται περιστασιακά επιθετικοί και αυτούς που παρουσιάζουν σταθερή επιθετικότητα και συνοδά ελάσσονα νευρολογικά σημεία. Υποδεικνύει επίσης ότι ο παρανοειδής τύπος της σχιζοφρένειας είναι μεγαλύτερης επικινδυνότητας για βίαιη συμπεριφορά όταν συγκρίνεται με άλλες διαγνωστικές κατηγορίες. Φαίνεται ότι ο παρανοειδής τύπος σχιζοφρένειας έχει αυξημένο κίνδυνο γιατί διατηρείται στον ασθενή η γνωστική ικανότητα να διαμορφώσει ένα σχέδιο και να δράσει αποφεύγοντας την ανακάλυψη αυτού του σχεδίου από άλλους. Επιπλέον, η κλινική εμπειρία οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα άτομα που έχουν δομημένα παραληρήματα, ένα κοινό εύρημα στην παρανοειδή σχιζοφρένεια, είναι περισσότερο πιθανό να δράσουν στη βάση αυτών των πεποιθήσεων, σε σύγκριση με άτομα που έχουν αποδιοργανωτικού τύπου παραληρήματα.<sup>21</sup>

### Παραληρήματα

Τα άτομα που πάσχουν από παρανοειδή σχιζοφρένεια έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα βιαιοπραγίας και είναι περισσότερο πιθανό να δράσουν στη βάση των διωκτικών παραληρημάτων, σε σχέση με οποιονδήποτε άλλο τύπο παραληρήματος.<sup>7</sup> Αν και τα διωκτικά παραληρήματα σχετίζονται με τη βία, μπορεί να μην στηρίζουν αυτή τη σχέση από μόνα τους, αλλά συνυπάρχοντας με συγκεκριμένες συναισθηματικές καταστάσεις. Η βιβλιογραφία δείχνει ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος βιαιότητας όταν οι

ασθενείς βιώνουν αρνητικά συναισθήματα άγχους, θυμού, θλίψης και τρόμου που πηγάζουν από τα παραληρήματα.<sup>22</sup> Τα παρανοειδή άτομα συχνά σχεδιάζουν τις ενέργειές τους, κρύβουν τις προθέσεις τους, συμπεριφέρονται με έναν τρόπο συμβατό προς το παραλήρημά τους, και συχνά στοχοποιούν μέλη της οικογένειάς τους.<sup>21</sup> Αρκετές έρευνες υποδεικνύουν ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια συχνά στοχοποιούν μέλη της οικογένειας και φίλους ενώ οι περισσότερες από τις βιαιοπραγίες πραγματοποιούνται σε κατοικία και όχι σε δημόσιο χώρο.<sup>16</sup> Μια έρευνα έδειξε ότι το 50% των θυμάτων ήταν μέλη της οικογένειας του ασθενούς και ότι μόνο το 15% των θυμάτων ήταν άγνωστοι.<sup>23</sup> Φαίνεται επίσης ότι όταν ένας ασθενής είναι οικονομικά εξαρτημένος από κάποιο μέλος της οικογένειας αυξάνεται ο κίνδυνος ώστε να στοχοποιηθεί το μέλος αυτό.<sup>24</sup> Ένας τύπος παραληρήματος που σχετίζεται με επιθετικότητα είναι το σύνδρομο παραγνώρισης (Capgras Syndrome), στο οποίο ο ασθενής πιστεύει ότι η εμφάνιση ενός απόμου παραμένει ίδια αλλά η ταυτότητά του έχει αλλάξει. Οι ασθενείς αυτοί είναι συχνά εχθρικοί απέναντι στο παραληρητικό αντικείμενο.<sup>25</sup> Επίσης, τα παραληρήματα ελέγχου της σκέψης συνεισφέρουν σημαντικά στην ανάπτυξη βίαιης συμπεριφοράς των ψυχωτικών ατόμων, ενώ τα διωκτικά παραληρήματα συνδυαζόμενα με παραληρήματα μεγαλείου ή ζήλιας αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο βιαιότητας. Τέλος, ασθενείς με ιστορικό μη συμμόρφωσης με την αγωγή και επαναλαμβανόμενες νοσηλείες έχουν αυξημένο κίνδυνο βιαιότητας.<sup>23</sup>

### Ψευδαισθήσεις

Όπως συμβαίνει και στα παραληρήματα, οι ψευδαισθήσεις που δημιουργούν αρνητικά συναισθήματα όπως θυμό, ευερεθιστότητα και θλίψη είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν βίαιη συμπεριφορά. Ο κίνδυνος αυξάνεται περισσότερο όταν οι ψευδαισθήσεις συνδυάζονται με παραλήρημα. Είναι σημαντικό επίσης να διερευνηθεί κατά τη συνέντευξη η ύπαρξη ψευδαισθήσεων που διατάζουν τον ασθενή, εάν αυτές συμβαίνουν όταν άλλα άτομα είναι παρόντα, καθώς και εάν η επιτακτική ψευδαισθήση προέρχεται από οικείο πρόσωπο ή είναι συμβατή με το παραλήρημα του ασθενούς. Η έρευνα έδειξε ότι η συμμόρφωση στις ψευδαισθήσεις αυτές είναι υψηλότερη εάν η διαταγή είναι ανώδυνη και η φωνή αναγνωρίσιμη. Επίσης οι ασθενείς με αυ-

τοκαταστροφικού τύπου διαταγές παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο να δράσουν σε σύγκριση με τους ασθενείς που αναφέρουν ετεροκαταστροφικές διαταγές.<sup>26</sup>

### Βιολογικά δεδομένα

#### Το εγκεφαλικό κύκλωμα

Βιολογικά, η επιθετικότητα έχει θεωρηθεί ότι σχετίζεται με ανισορροπία ανάμεσα στον top-down έλεγχο του προμετωπιαίου και πρόσθιου υπερμεσολόβιου φλοιού (δομές που ενέχονται στη συμμόρφωση της συμπεριφοράς στα κοινωνικά πρότυπα, στη διαμόρφωση των προσδοκιών ανταμοιβής και τιμωρίας και την καταπίεση των επιθετικών συμπεριφορών) και των επιτακτικών bottom-up ενορμήσεων που πυροδοτούνται από τις μεταιχμιακές δομές, όπως η αμυγδαλή.<sup>27</sup> Ένα συναισθηματικά προκλητικό ερέθισμα που λειτουργεί ως πυροδοτητής του επιθετικού συμβάντος γίνεται αρχικά αντικείμενο επεξεργασίας από το ακουστικό, το οπτικό και τα άλλα αισθητηριακά κέντρα επεξεργασίας. Σε αυτό το στάδιο, αισθητηριακές διαστρεβλώσεις που μπορεί να προκαλούνται από χρήση ουσιών ή μεταβολικές διαταραχές, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα διαστρεβλωμένες αισθητηριακές εντυπώσεις, οι οποίες ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα το ερέθισμα να εκληφθεί ως απειλητικό ή προκλητικό. Μετά την αισθητηριακή επεξεργασία η αποτίμηση του ερεθίσματος περνά στις δομές οπτικής και ακουστικής διεργασίας και τελικά στις περιοχές υψηλού βαθμού διεργασίας, περιλαμβανομένων του προμετωπιαίου, κροταφικού και βρεγματικού φλοιού. Αυτά τα στάδια επεξεργασίας της πρώιμης πληροφορίας μπορούν να επηρεαστούν από κοινωνικούς και πολιτισμικούς παράγοντες, που διαμορφώνουν την πρόσληψη της πρόκλησης, καθώς και από γνωσιακές διαστρεβλώσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε παρανοϊκού τύπου πεποιθήσεις. Η επεξεργασία του ερεθίσματος σε σχέση με προηγούμενες συναισθηματικές καταστάσεις που έχουν κωδικοποιηθεί στην αμυγδαλή και τις άλλες σχετιζόμενες μεταιχμιακές περιοχές, θα πυροδοτήσουν την ενόρμηση για μια επιθετική ενέργεια, ενώ ο προμετωπιαίος φλοιός θα παράσχει την top-down εξομάλυνση αυτών των συναισθηματικών αντιδράσεων, καταπιέζοντας συμπεριφορές με αρνητικές συνέπειες. Η ανισορροπία αυτή μεταξύ των μεταιχμιακών ενορ-

μήσεων και των μηχανισμών προμετωπιαίου ελέγχου μπορεί να αποτελεί μια σημαντική παράμετρο για πολλές ψυχιατρικές διαταραχές.<sup>28</sup>

### Φλοιός

Ο κρίσιμος ρόλος του προμετωπιαίου ελέγχου στις επιθετικές και δυσκοινωνικές συμπεριφορές αναγνωρίστηκε αρχικά στο πλαίσιο των προμετωπιαίων φλοιικών αλλοιώσεων που είχαν ως αποτέλεσμα επιθετικές συμπεριφορές. Αυτές οι αλλοιώσεις ήταν αποτέλεσμα τραύματος, όγκου ή μεταβολικών διαταραχών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής της περίπτωσης είναι το περιστατικό του Phineas Gage. Ασθενείς με τραυματισμό στον μετωπιαίο λοβό είναι περισσότερο πιθανό να χρησιμοποιήσουν απειλές και σωματική βία σε καταστάσεις διαμάχης. Ο κροταφικός λοβός εμπλέκεται επίσης στην τάση για επιθετικότητα. Παραδείγματα αφορούν σε ασθενείς με όγκο ή άλλες κροταφικές αλλοιώσεις, καθώς και επιληπτική δραστηριότητα, που συνδέεται με μη οξεία μετακριτική επιθετική συμπεριφορά.<sup>29-31</sup> Μείωση της προμετωπιαίας φαιάς ουσίας και δομικές αλλαγές του μέσου κροταφικού φλοιού και ιπποκάμπου έχουν αναφερθεί σε άτομα με αντικοινωνική διαταραχή προσωπικότητας, ενώ σε ασθενείς με οριακή διαταραχή προσωπικότητας έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση του όγκου του αριστερού κροταφικού φλοιού και του δεξιού πρόσθιου υπερμεσολόβιου, η οποία είναι περισσότερο εντοπισμένη στην περιοχή Brodmann 24.<sup>32</sup> Οι έρευνες με FDG-PET έδειξαν ότι ασθενείς με ιστορικό βιαιότητας και φόνων παρουσιάζουν μειωμένο μεταβολισμό γλυκόζης στον κροταφικό και μετωπιαίο φλοιό.<sup>33</sup> Παρόμοια συσχέτιση έχει επίσης αναφερθεί μεταξύ του ιστορικού παρορμητικής επιθετικής συμπεριφοράς και του μεταβολισμού γλυκόζης στον μετωπιαίο και δεξιό κροταφικό φλοιό, με μείωση του μεταβολισμού στις προμετωπιαίες περιοχές Brodmann 46 και 6, σε ασθενείς με οριακή προσωπικότητα.<sup>34</sup> Σε μια έρευνα με PET σε άτομα με ιστορικό σωματικής επιθετικότητας, η οποία εκτιμούσε την αντίδραση στη μεταχλωροφαινυλπιπεραζίνη, βρέθηκε μειωμένος μεταβολισμός στον πλάγιο και μέσο κογχομετωπιαίο φλοιό.<sup>35</sup> Σε απεικονιστική έρευνα με επιθετικό σενάριο, υγιείς εθελοντές έδειξαν μείωση της ροής του αίματος στον μετωπιαίο φλοιό, γεγονός που υποδεικνύει απελευθέρωση από τον top-down έλεγχο της επιθετικό-

τητας.<sup>36</sup> Συμμετέχοντας σε ένα εργαστήριο σχεδιασμένο να προκαλεί επιθετικότητα (Point Subtraction Aggression Paradigm), ασθενείς με διαλείπουσα εκρηκτική διαταραχή και οριακοί ασθενείς έδειξαν περισσότερο επιθετικές αντιδράσεις σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Οι οριακοί ασθενείς, που ως γνωστόν χαρακτηρίζονταν από δυσκολία ελέγχου του θυμού, έδειξαν κατά την πρόκληση μειωμένη αντίδραση στον μέσο μετωπιαίο και πρόσθιο μετωπιαίο φλοιό σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αλλά μεγαλύτερη αντίδραση στον κογχομετωπιαίο φλοιό.<sup>37</sup> Σε έρευνα με fMRI, οι οριακοί ασθενείς έδειξαν, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, μεγαλύτερη δραστηριότητα στην αμυγδαλή, την ατρακτοειδή έλικα, την παραϊπποκάμπια έλικα, την παρεγκεφαλιδική κλιτύ, τον πλαγιοκοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό, τις ινιακές οπτικές περιοχές, και τις περιοχές που σχετίζονται με την αισθητηριακή και συναισθηματική επεξεργασία. Οι υγιείς μάρτυρες έδειξαν μεγαλύτερη δραστηριότητα στη νήσο του Reil, που εμπλέκεται στην επεξεργασία των σπλαχνικών αισθήσεων, και στον πλαγιοπίσθιο μέσο ραχιαίο, ο οποίος εμπλέκεται στη γνωστική επεξεργασία. Όταν τους ζητήθηκε να καταπίεσουν τα αρνητικά συναισθήματα οι οριακοί ασθενείς έδειξαν, σε σύγκριση με τους υγιείς, μικρότερη δραστηριότητα του πρόσθιου υπερμεσολόβιου και των βρεγματικών αυλάκων.<sup>38</sup> Αυτά τα πρότυπα δραστηριοποίησης υποδεικνύουν ανεπαρκή επεξεργασία από τις φλοιικές περιοχές, γεγονός που συνεισφέρει στη μη επαρκή καταπίεση συμπεριφορών με αρνητικές συνέπειες.

### Υποφλοιώδεις δομές

Η υπερδραστηριότητα των υποφλοιωδων δομών στα πλαίσια συνυπάρχοντος μειωμένου μετωπιαίου top-down ελέγχου, μπορεί να οδηγήσει σε άνευ αναστολών θυμό και επιθετικότητα. Υπερδραστηριότητα της αμυγδαλής έχει αναφερθεί σε οριακούς ασθενείς που εκτίθενται σε αρνητικές εικόνες,<sup>39</sup> σε πρόσωπα με έκδηλα αρνητικό ή θετικό συναίσθημα,<sup>40</sup> καθώς και σε εικόνες με τραυματικές σκηνές.<sup>41</sup> Κάποιες έρευνες έχουν δείξει μειωμένο όγκο αμυγδαλής στους οριακούς ασθενείς,<sup>42</sup> ενώ κάποιες άλλες όχι.<sup>35</sup> Οι οριακοί ασθενείς εμφανίζουν μεγαλύτερη δραστηριότητα της αμυγδαλής και μεγαλύτερη αντίδραση στο ξάφνιασμα, ιδιαίτερα όταν αυτό σχετίζεται με αρνητική κατάσταση,

παρά με ουδέτερη ή θετική. Αντίθετα, η προσχεδιασμένη βία, που σχετίζεται με την αντικοινωνική διαταραχή προσωπικότητας συνδέεται με μειωμένη δραστηριότητα της αμυγδαλής και μειωμένη αυτόνομη δραστηριότητα.<sup>27</sup> Το φαινόμενο kindling εμφανίζεται όταν τα κυκλώματα που υπόκεινται σε επαναλαμβανόμενο ερεθισμό γίνονται ευαίσθητα στον μελλοντικό ερεθισμό. Οι περιοχές που εμπλέκονται στο φαινόμενο αυτό περιλαμβάνουν περιοχές του μεταιχμιακού φλοιού, όπως η αμυγδαλή. Το φαινόμενο αυτό συζητείται συνήθως στα πλαίσια των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων της διπολικής διαταραχής, αλλά θα μπορούσε να συζητηθεί και στην περίπτωση των επαναλαμβανόμενων εκρηκτικών και βίαιων ξεσπασμάτων, περιλαμβανομένων και αυτών που σχετίζονται με τη χρήση ουσιών. Υποστηρικτική θέση στη θεωρία αυτή αποτελεί το γεγονός των ευεργετικών αποτελεσμάτων των αντιεπιληπτικών φαρμάκων.<sup>43</sup>

### Νευροδιαβιβαστές

Η σεροτονίνη διευκολύνει τις προμετωπιαίες φλοιικές περιοχές, όπως τον μετωπιαίο φλοιό και τον πρόσθιο υπερμεσολόβιο φλοιό, οι οποίες εμπλέκονται στη ρύθμιση ή και καταπίεση ανάδυσης επιθετικών συμπεριφορών, δρώντας πρωτίστως στους 5-HT<sub>2</sub> υποδοχείς σεροτονίνης. Έτσι, ανεπάρκεια στη σεροτονινεργική εννεύρωση αυτών των περιοχών αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα την άνευ αναστολών επιθετικότητα μετά από πρόκληση.<sup>28</sup> Αυτό το μοντέλο υποστηρίζεται από έρευνες που έδειξαν ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) μειώνουν την παρορμητική επιθετικότητα,<sup>44</sup> καθώς και από νευροβιολογικές έρευνες οι οποίες έδειξαν μειωμένη συγκέντρωση του σεροτονινεργικού μεταβολίτη 5-υδροξυ-ινδολο-οξικό οξύ (5-HIAA) είναι προτιμότερο σε ασθενείς με έκδηλη επιθετικότητα ή με βίαιες απόπειρες αυτοκτονίας.<sup>45,46</sup> Έρευνες σε ζωικά μοντέλα, π.χ. σε πιθήκους, έδειξαν συσχέτιση μεταξύ μειωμένης σεροτονινεργικής δραστηριότητας και επιθετικότητας στα ελευθέρως κινούμενα αυτά πρωτεύοντα.<sup>47</sup> Οι ανταγωνιστές των 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχέων μειώνουν την παρορμητικότητα σε μοντέλα της διαταραχής σε ζώα,<sup>48</sup> και τα άτυπα αντιψυχωτικά, τα οποία διαθέτουν σημαντικό 5-HT<sub>2A</sub> ανταγωνισμό, έχουν αντιεπιθετικό αποτέλεσμα σε κλινικούς πληθυσμούς.<sup>49</sup>

Οι αγωνιστές των 5-HT<sub>2c</sub> υποδοχέων μειώνουν την παρορμητικότητα,<sup>48</sup> γεγονός που υποδεικνύει ότι οι δύο αυτοί υπότυποι υποδοχέων έχουν συμπληρωματικό ρόλο στη ρύθμιση της επιθετικότητας. Οι έρευνες πρόκλησης αποτιμούν τη σεροτονινεργική δραστηριότητα μετρώντας τις αντιδράσεις των ορμονών, όπως της προλακτίνης, στους παράγοντες απελευθέρωσης σεροτονίνης, περιλαμβανομένης της d,1-φενφλουραμίνης. Η αμβλυμένη απάντηση της προλακτίνης βρέθηκε να συνδέεται με αυξημένες απόπειρες αυτοκτονίας στους ασθενείς με κατάθλιψη και διαταραχές προσωπικότητας, καθώς και με παρορμητική επιθετικότητα στους ασθενείς με διαταραχή προσωπικότητας, ιδιαίτερα οριακή.<sup>50</sup> Η μεταχλωροφενυλπιπεραζίνη, η οποία ενεργεί άμεσα τον 5-HT<sub>2c</sub> υποδοχέα, βρέθηκε ότι συνδέεται με αμβλυμένη απάντηση προλακτίνης και αυξημένη παρορμητικότητα.<sup>48</sup> Η ιψασπιρόνη και η βουσπιρόνη, που είναι αγωνιστές του 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέα, προκαλούν επίσης παρόμοιες μειωμένες νευροενδοκρινικές αντιδράσεις, ενώ στα πλαίσια αποτίμησης των υποδοχέων στα περιφερικά στοιχεία του αίματος βρέθηκε ότι η αυξημένη δέσμευση του 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχέα στα αιμοπετάλια συνδέεται με εξασθένηση της σεροτονινεργικής δραστηριότητας.<sup>51</sup> Πρόσφατες απεικονιστικές έρευνες έδειξαν μειωμένη προμετωπιαία δραστηριότητα, ως αντίδραση στην d, 1-φενφλουραμίνη, σε ασθενείς με παρορμητική επιθετικότητα,<sup>52</sup> σε οριακούς ασθενείς<sup>53</sup> και σε καταθλιπτικούς ασθενείς με απόπειρες αυτοκτονίας.<sup>54</sup> Οι ασθενείς με διαλείπουσα εκρηκτική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από επεισόδια δυσκολίας ελέγχου επιθετικότητας και βιαιότητας, έδειξαν μειωμένη δραστηριότητα στον κογχικό μετωπιαίο φλοιό και στον γειτονικό κοιλιακό μέσο φλοιό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά δεν διέφεραν σε άλλες περιοχές ενδιαφέροντος, συμπεριλαμβανομένου του βρεγματικού φλοιού.<sup>52</sup> Η μεταβολική αντίδραση γλυκόζης στον επιλεκτικό 5-HT<sub>2c</sub> αγωνιστή μεταχλωροφενυλπιπεραζίνη βρέθηκε επίσης μειωμένη σε ασθενείς με διαλείπουσα εκρηκτική διαταραχή, ιδιαίτερα στο αριστερό ημισφαίριο και στο πρόσθιο προσαγωγίο. Η ομάδα ελέγχου έδειξε μια αναμενόμενη θετική συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας της αμυγδαλής και του προμετωπιαίου φλοιού, ενώ η συσχέτιση ήταν μηδενική έως και αρνητική στους οριακούς ασθενείς με συνυπάρχουσα διαλείπουσα εκρηκτική διαταραχή.<sup>35</sup> Οι απεικονι-

στικές μελέτες με PET έχουν αποδείξει τη δραστηριότητα των ξεχωριστών κομματιών της σεροτονινεργικής δραστηριότητας. Για παράδειγμα, βρέθηκε ότι η δραστηριότητα του μεταφορέα της σεροτονίνης στο προσαγωγίο ήταν μειωμένη στους ασθενείς με επιθετικότητα σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες<sup>55</sup> και η δέσμευση του 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχέα ήταν σημαντικά αυξημένη σε επιθετικούς ασθενείς και σε ασθενείς με διαταραχή προσωπικότητας, καθώς και σε γυναίκες με οριακή διαταραχή προσωπικότητας.<sup>56</sup> Να σημειωθεί ότι παρόμοια ευρήματα από τις έρευνες σε μεταθανάτιους ιστούς εγκεφάλων<sup>57</sup> και σε αιμοπετάλια<sup>58</sup> αυτοκτονικών ασθενών υποστηρίζουν την άποψη ότι η αυξημένη 5-HT<sub>2A</sub> δέσμευση συνδέεται με την αυτοκτονικότητα. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συνάφεια με την υπόθεση ότι ο 5-HT<sub>2A</sub> ανταγωνισμός μπορεί να μειώσει την παρορμητικότητα.<sup>28</sup>

Η αυξημένη δραστηριότητα των κατεχολαμινών ντοπαμίνη και νορεπινεφρίνη ενισχύει την πιθανότητα για επιθετικότητα. Έτσι οι καταθλιπτικοί ασθενείς, που συνήθως έχουν αμβλυμένη νοραδρενεργική δραστηριότητα, δεν παρουσιάζουν την επιθετικότητα που συναντάμε στους ασθενείς με διαταραχές προσωπικότητας.<sup>59</sup> Η ντοπαμίνη εμπλέκεται στην έναρξη και την εκτέλεση της επιθετικής συμπεριφοράς, και ο μειωμένος αριθμός D<sub>1</sub> υποδοχέας έδειξε να συνδέεται με καταθλιπτικούς ασθενείς που παρουσιάζουν κρίσεις θυμού.<sup>60</sup> Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για την καταστολή της επιθετικής συμπεριφοράς ασθενών με διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές. Αν η αυξημένη κατεχολαμινική δραστηριότητα εμπλέκεται στην εκδήλωση της επιθετικής συμπεριφοράς, αναμένεται η μειωμένη δραστηριότητα των παραπάνω ενζύμων να αυξάνει την επιθετικότητα. Πράγματι έχει παρατηρηθεί ότι τα τροποποιημένα γενετικά αρσενικά ποντίκια με έλλειψη του γονιδίου (knockout) της COMT ή της MAO-A εκδηλώνουν αυξημένη επιθετική συμπεριφορά. Χαμηλή δραστηριότητα της MAO βρέθηκε στα αιμοπετάλια βίαιων παραβατών, ενώ το αλληλόμορφο γονίδιο που κωδικοποιεί τη λιγότερο δραστική μορφή της COMT συσχετίζεται με βίαιη συμπεριφορά σε ασθενείς με ψυχωτική διαταραχή. Ο πολυμορφισμός της MAO-A που συνδέεται με τη χαμηλή δραστηριότητα του ενζύμου, αποτελεί το πιο σημαντικό παράδειγμα γνωστής αλληλεπί-



δρασης γονοτύπου-περιβάλλοντος που οδηγεί στην ανάπτυξη επιθετικής συμπεριφοράς. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι οι φορείς του γονοτύπου εμφανίζουν προδιάθεση να αναπτύξουν επιθετική και αντικοινωνική συμπεριφορά όταν ανατρέφονται σε δυσμενές περιβάλλον, αντίθετα με τα άτομα που ανατρέφονται στο ίδιο περιβάλλον, αλλά έχουν φυσιολογική δραστηριότητα της MAO-A.<sup>61-63</sup>

Ανωμαλίες στη χολινεργική δραστηριότητα μπορεί να συνεισφέρουν στην υπερδραστηριότητα των υποφλοιωδών μεταιχμιακών περιοχών και σε δυσφορία ή ευερεθιστότητα που ενδέχεται να πυροδοτήσουν επιθετικότητα. Ο αναστολέας της ακετυλχολινεστεράσης φυσοστιγμίνη έχει δείξει ότι αυξάνει το καταθλιπτικό συναίσθημα σε ασθενείς με διαταραχή της διάθεσης, καθώς και σε άτομα με οριακή διαταραχή προσωπικότητας.<sup>64</sup>

Η ανισορροπία στη γλουταμινεργική/γκαμπαεργική δραστηριότητα μπορεί να συνεισφέρει στην υπερδραστηριότητα των υποφλοιωδών μεταιχμιακών περιοχών. Οι τροποποιητές του υποδοχέα γαμινοβουτυρικού οξέος τύπου A (GABA A) μπορεί να αυξήσουν την επιθετικότητα και η τιαγκαμπίνη, ένας αναστολέας επαναπρόσληψης GABA, μειώνει την επιθετικότητα καταπιέζοντας πιθανώς τις αντιδράσεις σε δυσάρεστα ερεθίσματα. Έτσι η μειωμένη δραστηριότητα των GABA υποδοχέων και η αυξημένη γλουταμινεργική δραστηριότητα συνεισφέρουν αυξάνοντας την επιθετικότητα.<sup>65</sup>

Η βαζοπρεσίνη ενέχεται σε συμπεριφορές που περιλαμβάνουν επιθετικότητα. Έχει αναφερθεί θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης βαζοπρεσίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και του ιστορικού επιθετικότητας ασθενών με διαταραχές προσωπικότητας, ενώ η αύξηση της σεροτονινεργικής δραστηριότητας μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις βαζοπρεσίνης κεντρικά.<sup>66</sup>

Η ωκυτοκίνη εμπλέκεται στη συμπεριφορά δημιουργίας δεσμού και στην αίσθηση εμπιστοσύνης, ενώ βρέθηκε ότι μειώνει τη δραστηριότητα της αμυγδαλής στους ανθρώπους. Ανεπάρκεια στην ωκυτοκίνη μπορεί να συμβάλει στην εχθρότητα, τον φόβο και την έλλειψη εμπιστοσύνης, καταστάσεις που ενδέχεται να αποτελέσουν τις προϋποθέσεις ανάπτυξης της επιθετικότητας.<sup>67</sup>

Τα οπιούχα σχετίζονται με την επιθετικότητα και ιδιαίτερα την επιθετικότητα που στρέφεται στον

εαυτό. Αυξημένα επίπεδα μετεγκεφαλίνης βρέθηκε να συνδέονται με αυτοτραυματικές συμπεριφορές, ενώ οι ανταγωνιστές οπιούχων δείχνουν να μειώνουν αυτές τις συμπεριφορές. Η μειωμένη προσυναπτική οπιοειδής δραστηριότητα ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη ρύθμιση των μετασυναπτικών μ-οπιοειδών υποδοχέων, και έτσι μπορεί να εξηγηθεί η άμεση ανακούφιση από τον πόνο όταν τα οπιοειδή απελευθερώνονται στο πλαίσιο της αυτοτραυματικής συμπεριφοράς.<sup>68</sup>

Υψηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης έχουν αναφερθεί σε πληθυσμούς που χαρακτηρίζονται από έντονη επιθετικότητα, περιλαμβανομένων εγκληματιών με διαταραχές προσωπικότητας, αλκοολικών δραστών και δραστών συζυγικής ή σεξουαλικής κακοποίησης, αν και αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε ασθενείς με διαλείπουσα εκρηκτική διαταραχή. Η τεστοστερόνη και τα στεροειδή μπορεί να προκαλούν επιθετικότητα, σε συνδυασμό με τη δράση των νευροδιαβιβαστών, ενισχύοντας την απάντηση του εγκεφαλικού κυκλώματος που σχετίζεται με την κοινωνική επιθετικότητα.<sup>69</sup>

Οι συγκεντρώσεις κορτιζόλης έχουν βρεθεί χαμηλές σε άτομα με έντονη επιθετικότητα, περιλαμβανομένων εφήβων με διαταραχή διαγωγής, ψυχοπαθητικούς δράστες και αλκοολικούς δράστες εγκληματικών συμπεριφορών. Η επιθετική συμπεριφορά έχει συνδεθεί επίσης με αυξημένα αντισώματα έναντι του εκλυτικού παράγοντα κορτικοτροπίνης (CRF).<sup>70</sup>

Ένας αριθμός αναδρομικών ερευνών σε άτομα που έχουν διαπράξει απόπειρες αυτοκτονίας έδειξε ότι τα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης σχετίζονται με επιθετική συμπεριφορά, περιλαμβανομένων βίαιων εγκλημάτων και βίαιων αποπειρών αυτοκτονίας, παράλληλα με το εύρημα σύνδεσης ανάμεσα σε χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης και επιθετικότητας σε πιθήκους. Μείωση της χοληστερόλης μετά από φαρμακευτική αγωγή μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα αυτοκτονίας, μια διαδικασία διαμεσολαβούμενη πιθανόν από τη σεροτονίνη.<sup>71</sup>

## Γενετική

Η επιθετική συμπεριφορά έχει συνδεθεί με πτωχή εκτελεστική λειτουργία και πτωχή λεκτική επεξεργασία σε εφήβους και ενήλικες. Η εκτελεστική ικανότητα είναι ιδιαίτερα μειωμένη στα νευροψυ-

χολογικά τεστ, γεγονός που παραπέμπει σε μετωπιαία και κροταφική δυσλειτουργία.<sup>72</sup> Μια σειρά από εργαστηριακά τεστ και ερωτηματολόγια που εκτιμούν συγκεκριμένα κομμάτια της παρορμητικής επιθετικότητας έχουν χρησιμοποιηθεί για να αναλύσουν τη διάσταση της παρορμητικής επιθετικότητας. Αυτά μπορούν να θεωρηθούν φαινότυποι ή ενδοφαινότυποι, όπως το Immediate Memory Task, ενώ οι μετρήσεις αυτοαναφοράς, περιλαμβανομένων των Buss-Perry Aggression Questionnaire, Barratt Impulsivity Scale και Life History of Aggression Scales, έχουν χρησιμοποιηθεί σε νευροβιολογικές και γενετικές έρευνες.<sup>73</sup> Μια σειρά από υποψήφια γονίδια έχουν μελετηθεί σε σχέση με την παρορμητική επιθετικότητα ή τις ψυχικές διαταραχές που χαρακτηρίζονται από έντονη επιθετικότητα. Αυτά περιλαμβάνουν τα γονίδια που σχετίζονται με τη σεροτονίνη, την κατεχολαμίνη και άλλους νευροτροποποιητές. Για παράδειγμα, το αλληλόμορφο γονίδιο *5-HT<sub>2A</sub> TYR* έχει σχετιστεί με την επιθετικότητα της πρώιμης παιδικής ηλικίας.<sup>74</sup> Ένα αλληλόμορφο για τη χαμηλής δραστηριότητας MAO-A έχει συνδεθεί με την επιθετικότητα σε οικογένεια της Ολλανδίας.<sup>75</sup> Τα άτομα με το χαμηλής δραστηριότητας γονίδιο MAO-A έδειξαν μεγαλύτερη επιθετικότητα και σημαντική μείωση του όγκου της αμυγδαλής και του όγκου του πρόσθιου υπερμεσολόβιου φλοιού.<sup>76</sup> Ένα αλληλόμορφο γονίδιο του MAO-A έχει επίσης συνδεθεί με την οριακή διαταραχή προσωπικότητας.<sup>77</sup> Βρέθηκε επίσης ότι η δραστηριότητα MAO-A αλληλεπιδρά με την ποιότητα της ανατροφής και συνδέεται με την επιθετική συμπεριφορά σε πιθήκους<sup>78</sup> αλλά και σε ανθρώπους.<sup>79</sup> Πολυμορφισμοί του μεταφορέα σεροτονίνης (5-HTT) έδειξαν επίσης να σχετίζονται με την επιθετικότητα.<sup>79</sup> Διαφορές στη συχνότητα του αλληλόμορφου ενός απλού νουκλεοτιδικού πολυμορφισμού, του rs165599, στο γονίδιο της κατεχολαμινΟ-μεθυλτρανσφεράσης έχει συνδεθεί με αυξημένη σωματική επιθετικότητα σε οριακούς ασθενείς.<sup>80</sup> Το αλληλόμορφο της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης-1 (TPH<sub>1</sub>) έχει σχετιστεί με την επιθετικότητα σε κάποιες,<sup>81</sup> αλλά όχι όλες,<sup>82</sup> τις έρευνες που αφορούν στην επιθετικότητα. Αλληλόμορφα του γονιδίου της TPH<sub>2</sub>, το οποίο ελέγχει τη σύνθεση σεροτονίνης στον εγκέφαλο, έχει σχετιστεί με επιθετικότητα σε άτομα με οριακή διαταραχή προσωπικότητας και σε άτομα με συναι-

σθηματική αστάθεια.<sup>83</sup> Ένας αριθμός γονιδίων στο σεροτονινεργικό και κατεχολαμινεργικό σύστημα έχει σχετιστεί με ανεπάρκειες στον έλεγχο των παρορμήσεων. Για παράδειγμα, αλληλόμορφα των ντοπαμινικών γονιδίων των DRD<sub>2</sub> και DRD<sub>4</sub> υποδοχέων αλληλεπιδρούν και συμβάλλουν στην πρόγνωση της εφηβικής διαταραχής διαγωγής.<sup>84</sup> Οι διαφορές παραλλαγές των αλληλόμορφων γονιδίων αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον με ποικίλο κάθε φορά αποτέλεσμα. Για παράδειγμα, άτομα με χαμηλή MAO-A δραστηριότητα που εκτίθενται σε κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία είναι περισσότερο πιθανό να αναπτύξουν αντικοινωνική συμπεριφορά ως ενήλικες, ενώ ακόμη και η σοβαρή παιδική κακοποίηση δείχνει να έχει μέτρια επίδραση στα άτομα με MAO-A υψηλής δραστηριότητας.<sup>63</sup>

### **Το νευροβιολογικό μοντέλο της επιθετικότητας**

Αυξημένη δραστηριότητα της αμυγδαλής, συνοδευόμενη από ανεπαρκή προμετωπιαία ρύθμιση, συμβάλλει στην αύξηση της πιθανότητας για επιθετική συμπεριφορά. Αναπτυξιακές αλλοιώσεις στο προμετωπιαίο-υποφλοιώδες κύκλωμα, όπως επίσης και μη ομαλή λειτουργία των νευροδιαβιβαστών συνεισφέρουν στην ανάπτυξη της επιθετικότητας. Η σεροτονίνη διευκολύνει την προμετωπιαία αναστολή, κι έτσι η ανεπαρκής σεροτονινεργική δραστηριότητα ενισχύει την επιθετικότητα. Η γκαμπαεργική δραστηριότητα στους υποδοχείς GABA(A) μειώνει τη φλοιική αντιδραστικότητα με συνέπεια η μειωμένη γκαμπαεργική δραστηριότητα να αυξήσει την επιθετικότητα. Μειώσεις στη δραστηριότητα ωκυτοκίνης και αυξήσεις στη δραστηριότητα βασοπρεσίνης επίσης μπορεί να συμβάλουν στην επιθετικότητα. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να αντανακλούν παρεκκλίνοντα αναπτυξιακά πρότυπα. Για παράδειγμα, η αναπτυξιακά καθοριζόμενη μειωμένη σεροτονινεργική εννεύρωση του προμετωπιαίου φλοιού –η οποία αντανάκλαται στη μειωμένη δέσμευση μεταφορέα στο υπερμεσολόβιο– μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερη ρύθμιση του προμετωπιαίου φλοιού.<sup>57</sup> Οι αγωνιστές του 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχέα μπορεί να αυξήσουν την παρορμητικότητα, ενώ οι αγωνιστές του 5-HT<sub>2C</sub> μπορεί να τη μειώσουν.<sup>48</sup> Έτσι, μια ανισορροπία μεταξύ αυτών των δύο υποδοχέων, με αυξημένη σεροτονινεργική

δραστηριότητα του 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχέα και μειωμένη ευαισθησία του 5-HT<sub>2C</sub> υποδοχέα, μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα παρορμητικής επιθετικότητας. Γενετικές παραλλαγές σε σεροτονινεργικά γονίδια όπως το TRH<sub>2</sub> ή το 5-HTT<sup>85</sup> μπορεί επίσης να συμβάλουν σε αλλοιωμένη σεροτονινεργική δραστηριότητα. Η φλουοξετίνη μπορεί να αντιστρέψει αυτό το πρότυπο αυξάνοντας την προσυναπτική διαθεσιμότητα, μειώνοντας τη δέσμευση του 5-HT<sub>2A</sub> και ενισχύοντας το σήμα στους 5-HT<sub>2C</sub> υποδοχείς,<sup>28</sup> ενώ τα άτυπα αντιψυχωτικά, τα οποία διαθέτουν σημαντικό 5-HT<sub>2A</sub> ανταγωνισμό, μπορούν να έχουν αντιεπιθετικό αποτέλεσμα σε σχετικούς με την επιθετικότητα κλινικούς πληθυσμούς.<sup>49</sup>

### Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η ανεπάρκεια στην προμετωπιαία αναστολή, η οποία παρέχει ανεπαρκή «φρένα» στην παρορμητική επιθετική συμπεριφορά μπορεί να αντιμετωπιστεί με τους SSRIs, οι οποίοι διευκολύνουν την αναστολή των υποφλοιικών περιοχών αυξάνοντας τη διαθεσιμότητα της σεροτονίνης στις προμετωπιαίες περιοχές, ιδιαίτερα στον κογχικό φλοιό.<sup>28</sup> Η κατάθλιψη και το άγχος είναι οι συχνότερες διαγνώσεις του Άξονα I στα άτομα με αντικοινωνική διαταραχή προσωπικότητας. Επίσης, σύμφωνα με τα νευροβιολογικά δεδομένα η επιθετικότητα σχετίζεται με δυσλειτουργία του συστήματος σεροτονίνης. Τα ευρήματα δικαιολογούν την ευρεία χρήση των αντικαταθλιπτικών, και ειδικότερα των SSRIs. Να σημειωθεί όμως ότι δεν υπάρχουν σαφείς σχετικές έρευνες, ενώ δεν έχει διασαφηνιστεί εάν η βελτίωση που παρατηρείται κλινικά σε ορισμένους ασθενείς οφείλεται στην αντιμετώπιση της υποκειμενικής κατάθλιψης ή σε άλλους παράγοντες,<sup>86</sup> ανεξάρτητους από την κατάθλιψη.

Τα σταθεροποιητικά της διάθεσης και τα αντιεπιληπτικά, τα οποία τροποποιούν τη γλουταμινεργική/γκαμπαεργική ισορροπία, μειώνουν την ευερεθιστότητα και την παρορμητικότητα.<sup>87</sup> Η καρβαμαζεπίνη έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη μείωση της υπερδραστηριότητας, της επιθετικότητας και της παρορμητικότητας, ενώ παρόμοια ευρήματα υπάρχουν και για τα υπόλοιπα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Τα αποτελέσματα αυτά δεν περιορίζονται στην αντικοινωνική διαταραχή προσωπικότητας αλλά σε όλες τις διαταραχές προσωπικότητας, κα-

θώς και σε κλινικές διαγνώσεις του Άξονα I, όπως σε εξαρτήσεις. Το λίθιο έχει σαφή και τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα στην αυτοκτονικότητα, και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι είναι αποτελεσματικό στην παρορμητική επιθετικότητα. Η έλλειψη όμως συνεργασίας και η ασυνέπεια των ατόμων με αντικοινωνική προσωπικότητα έχει ως αποτέλεσμα τη μη ευρεία χορήγησή του.<sup>88</sup>

Τα αντιψυχωτικά χρησιμοποιούνται συχνά για τον έλεγχο της επιθετικής συμπεριφοράς. Η χρήση τους είναι εκτεταμένη, ειδικά στις περιπτώσεις που νοσηλεύονται άτομα με αντικοινωνική διαταραχή προσωπικότητας. Υπάρχουν αρκετές αναφορές περιπτώσεων όπου τα αντιψυχωτικά τόσο της πρώτης όσο και της δεύτερης γενιάς έχουν θετικά αποτελέσματα, αλλά οι αναφορές αυτές δεν επιβεβαιώθηκαν με διπλές τυφλές ελεγχόμενες μελέτες.<sup>89</sup> Μια σχετική μελέτη διερεύνησε την αποτελεσματικότητα των άτυπων αντιψυχωτικών κλοζαπίνη, ρισπεριδόνη και ολανζαπίνη στην αντιμετώπιση της επιθετικότητας σχιζοφρενικών ασθενών σε διάρκεια 2 ετών. Βρέθηκε ότι η επικράτηση της βιαιότητας ήταν υψηλή στους ασθενείς χωρίς αγωγή (n=44, 36%), χαμηλότερη στους ασθενείς με τυπικά αντιψυχωτικά (n=116, 22%), και σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που λάμβαναν τα άτυπα αντιψυχωτικά (n=69, 13%).<sup>90</sup>

Η χρήση των βενζοδιαζεπινών μπορεί να είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις ελέγχου της οξείας επιθετικής συμπεριφοράς. Οι κλινικοί όμως αποφεύγουν να τις χρησιμοποιούν σε τακτική βάση λόγω του κινδύνου της εξάρτησης, με δεδομένη την ευλωτότητα των ατόμων αυτών στην ανάπτυξη της εξάρτησης.<sup>89</sup>

Τέλος, η ψυχοθεραπεία, ψυχοδυναμικού ή συμπεριφορικού τύπου, μπορεί να αυξήσει τη δυνατότητα καθυστέρησης και αναστολής της επιθετικής συμπεριφοράς, βελτιώνοντας τις ικανότητες αναστοχαστικής λειτουργίας και βοηθώντας στη μείωση της υπερβολικής ανάδυσσης συναισθημάτων.<sup>28</sup>

### Μελλοντικές κατευθύνσεις

Μία σειρά από πιο συγκεκριμένα ζητήματα θα ήταν χρήσιμο να μελετηθούν στο μέλλον. Για παράδειγμα, επειδή το κύκλωμα που εμπλέκεται στη ρύθμιση της επιθετικότητας σχετίζεται στενά με το κύκλωμα των συνθηκών φόβου και ελέγχου των

συναισθημάτων, θα πρέπει στο μέλλον να γίνει προσεκτικότερη διερεύνηση τόσο των ομοιοτήτων όσο και των διαφορών των δύο αυτών καταστάσεων. Επίσης, οι τρόποι που οι νευροδιαβιβαστές αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, αλλά και ο τρόπος που επιδρούν στο κύκλωμα του εγκεφάλου που σχετίζεται με την επιθετικότητα, χρειάζονται περισσότερη

διασάφηση. Τέλος, τα βιολογικά ευρήματα που σχετίζονται με τη δραστηριότητα των νευροκυκλωμάτων και των νευροδιαβιβαστών θα πρέπει να εκτιμηθούν τόσο πριν όσο και μετά από τις αποτελεσματικές θεραπείες, με σκοπό να προσδιοριστούν οι μεταβλητές εκείνες που μπορούν να προβλέψουν τελικά τις επιτυχείς θεραπείες.<sup>28</sup>

## Aggressive behavior: Theoretical and biological aspects

O. Giotakos

*Psychiatric Department, 414 Athens Army Hospital, Athens, Greece*

Psychiatriki 2013, 24:117–131

The susceptibility to aggression may manifest differently depending on the psychological context in which it occurs. In the context of psychopathy, characterized by a lack of empathy, this may manifest in aggression with criminal acts, which is characteristic of antisocial personality disorder. When the susceptibility is associated with psychotic impairment, aggression may be manifested in highly deviant behavior, like murder or serial killing. While the great majority of persons with schizophrenia do not commit violent acts, clinicians suggest that some schizophrenics may pose a risk in the community, particularly those patients with co-occurring substance abuse diagnoses, those who are noncompliant with prescribed psychiatric treatment, and those with a history of frequent relapses resulting in hospitalization or arrest. Episodic violence and aggression often accompany dementia. When coupled with emotional dysregulation, impulsive aggression often occurs in an interpersonal context, as in borderline personality disorder. However, the most common comorbidity is the substance abuse disorder, which contributes to both the cognitive distortions and disinhibition associated with the substance use. According to the biological data, aggression seems to emerge when the drive of limbic-mediated affective prefrontal response to provocative producing stimuli is insufficiently constrained by inhibition. Thus, excessive reactivity in the amygdale, coupled with inadequate prefrontal regulation, increase the possibility of aggressive behavior. The PET/SPECT studies focusing on schizophrenia have shown reduced activity in fronto-temporal circuitry. The fMRI studies concord with the hypothesis that among violent persons with schizophrenia, those with sociopathic features and/or substance abuse constitute a highly different subgroup, in which cognitive, neurological and behavioral patterns are more closely associated with the personality traits than schizophrenia. It is known that serotonin facilitates prefrontal inhibition and insufficient serotonergic activity may increase aggression levels. Gabaminergic activity reduce subcortical reactivity, and thus reduced gabaminergic activity may increase aggression. In addition, agonism of 5-HT<sub>2A</sub> receptor may increase impulsivity levels, while 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonism may decrease it. An imbalance between these receptors with increased serotonergic activity at the 5-HT<sub>2A</sub> receptor and decreased 5-HT<sub>2C</sub> receptor sensitivity may increase the possibility of aggression. Fluoxetine may reverse this pattern by increasing presynaptic availability, decreasing 5-HT<sub>2A</sub> binding and enhancing signal at 5-HT<sub>2C</sub> receptors. Similarly, atypical antipsychotics, which in parallel with the D<sub>2</sub> antagonism have a prominent 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonism, manifest significant antiaggressive properties. In addition mood stabilizers, affecting glutamatergic/gabaminergic balance, serve to the reduction of impulsive aggression, while lithium manifests positive effect on both suicidality and impulsive aggression.

**Key words:** Aggressive behavior, psychopathology, biological data

## Βιβλιογραφία

- World Health Organization: Third Milestones of a Global Campaign of Violence Prevention Report, 2007, Scaling Up. Geneva, Switzerland, WHO, 2007
- Barrat ES, Felthaus AR: Impulsive versus premeditated aggression: Implication for mens rea decisions. *Behav Sci Law* 2003, 21:619–630
- Coccaro EF, Bergeman CS, Kavoussi RJ, Seroczynski AD. Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss-Durkee aggression scales in adult male subjects. *Biol Psychiatry* 1997, 41:273–284
- Moffitt TE. The new look of behavioral genetics in developmental psychopathology: gene-environment interplay in antisocial behaviors. *Psychol Bull* 2005, 131:533–554
- Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW et al. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: new evidence and metaanalysis. *Mol Psychiatry* 2006, 11:903–913
- Γιωτάκος Ο. *Παρέμβαση στην Κρίση (Crisis Intervention): Επεύγοντα ψυχολογικά προβλήματα*. Εκδόσεις Αρχιπέλαγος, 2008:235–257
- Swanson J, Swartz M, van Dorn R. A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:490–499
- Resnick P. *Violence Risk Assessment*. Forensic Psychiatry Review Course, American Academy of Psychiatry and the Law, New Orleans, LA, 1998:19–21
- Borum R, Swartz M, Swanson J. Assessing and managing violence risk in clinical practice. *J Pract Psychiatry Behav Health*, 1996, 2:205–215
- Pearson M, Wilmot E, Padi M. A study of violent behavior among in-patients in psychiatric hospitals. *Br J Psychiatry* 1986, 149: 232–235
- Widiger T, Trull T. Personality disorders and violence. In: Monahan J, Steadman H (eds) *Violence and mental disorder: Developments in risk assessment*. University of Chicago Press, Chicago, 1994:203–226
- Moffitt T. Adolescence limited and life-course persistent antisocial behavior: a developmental taxonomy. *Psychol Rev* 1993, 100:674–701
- Carmen E, Reiker P, Mills T. Victims of violence and psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1984, 141:378–379
- Manuzza S, Klein R, Konig P. Hyperactive boys almost grown up. IV. Criminality and its relationship to psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46:1073–1079
- Swanson J. Mental disorder, substance abuse and community violence: an epidemiological approach. In: Monahan J, Steadman H (eds) *Violence and Mental Disorder: Developments in Risk Assessment*. University of Chicago Press, Chicago, 1994: 101–136
- McNamara N, Finding R. Guns, adolescents and mental illness. *Am J Psychiatry* 2008, 165:190–194
- Meeham J, Flynn S, Hunt J, Robinson J, Bickley H, Parsons R et al. Perpetrators of homicide with Schizophrenia: a national clinical survey in England and Wales. *Psychiatr Serv* 2006, 57: 1648–1651
- Mc Grath M, Oyebode F. Characteristics of perpetrators of homicide in independent inquiries. *Med Sci Law* 2005, 45:233–243
- Shaw J, Appleby L, Amos T, McDonnell R, Harris C, McCann K et al. Mental disorder and clinical care in people convicted of homicide: national clinical survey. *BMJ* 2006, 318:1240–1244
- Krawkowski, M, Volavaka J, Brizer D. Psychopathology and violence: a review of the literature. *Compr Psychiatry* 1985, 27: 131–148
- Pontius A. Violence in schizophrenia versus limpic psychotic trigger reaction: prefrontal aspects of volitional action. *Aggress Violent Behav* 2004, 9:503–521
- Vandamme M, Nandrin J. Temperament and Character Inventory in homicidal, nonaddicted paranoid schizophrenic patients: a preliminary study. *Psycholo Rep* 2004, 95:393–406
- Joyal C, Putkonen A, Paavola. Characteristics and circumstances of homicidal acts committed by offenders with schizophrenia. *Psychol Med* 2004, 34:433–442
- Nordstrom A, Kullgren G. Do violent offenders with schizophrenia who attack family members differ from those with other victims? *Int J Forensic Ment Health* 2003, 2:195–200
- Silva J, Leong G, Shaner A. A classification system for misidentification syndroms. *Psychopathol* 1990, 23:27–32
- Braham L, Trower P, Birchwood M. Acting on command hallucinations and dangerous behavior: a critique of the major findings in the last decade. *Clin Psychol Rev* 2004, 24:513–528
- Blair RJ. The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. *Brain Cog* 2004, 55:198–208
- Siever LJ. Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry* 2008, 165:429–442
- Grafman J, Schwab K, Warden D, Pridgen A, Brown HR, Salazar AM. Frontal lobe injuries, violence and aggression: a report of the Vietnam head injuries. *Neurology* 1996, 46:1231–1238
- Tonkonogy JM, Geller JL. Hypothalamic lesions and intermittent explosive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992, 4:45–50
- Ito M, Okazaki M, Takahashi S, Muramatsu R, Kato M, Onuma T. Subacute postictal aggression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007, 10:611–614
- Hazlett EA, New AS, Newmark R, Haznedar MM, Lo JN, Speiser LJ et al. Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2005, 58: 614–623
- Hoptman MJ & Antonius D. Neuroimaging correlates of aggression in schizophrenia: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2011, 24:100–106
- Goyer PF, Andreason PJH, Semple WE, Clayton AH, King AC, Compton-Toth BA et al. Positron-emission tomography and personality disorders. *Neuropsychopharmacology*, 1994, 10: 21–28
- New AS, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Goodman M, Mitelman SA, Newmark R et al. Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007, 32:1629–1640
- Pietrini P, Guazzelli M, Basso G, Jaffe K, Grafman J. Neural correlates of imaginal aggressive behavior assessed by positron emission tomography in healthy subjects. *Am J Psychiatry* 2000, 157:1772–1781
- New AS, Hazlett EA, Goodman M, Koenigsberg HW, Newmark R, Trisdorfer R et al. Laboratory induced aggression: a PET study of borderline personality disorder. *Soc Biol Psychiatry* 2006, 59:47s
- Koenigsberg HW, Prohovnic I, Lee H, Pizzarello S, New AS, Siever LJ. Neural correlates of the processing of negative and positive social scenes in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2007, 61:104s
- Herpetz Sc, Dietrich TM, Wenning B, Krings T, Eberich SG, Willmes K et al. Evidence of abnormal amygdale functioning

- in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 2001, 50:292–298
40. Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarsky P et al. Amygdala hyper-reactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry* 2003, 54:1284–1293
  41. Schmahl CG, Elzinga BM, Ebner UW, Simms T, Sanislow C, Vermetten E et al. Psychophysiological reactivity to traumatic and abandonment scripts in borderline personality and post-traumatic stress disorder: a preliminary report. *Psychiatry Res* 2004, 126:33–42
  42. Schmahl CG, Vermetten E, Elzinga BM, Bremner JD. Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psych Res* 2003, 122:193–198
  43. Hollander EA, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005, 162:621–624
  44. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997, 54:1081–1088
  45. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Cooper TB, Hauger RL. Central serotonin activity and aggression: inverse relationship with prolactin response to d-fenfluramine, but not CSF 5-HIAA concentration, in human subjects. *Am J Psychiatry* 1997, 154:1430–1435
  46. New AS, Trestman RI, Mitropoulou V, Benishay DS, Coccaro E, Silverman J et al. Serotonergic function and self-injurious behavior in personality disorder patients. *Psychiatry Res* 1997, 69:17–26
  47. Higley JD, Mehlman P, Taub DM, Higley SB, Suomi SJ, Vickers JH et al. Cerebrospinal fluid monoamine and adrenal correlates of aggression in free-ranging rhesus monkeys. *Arch Gen Psychiatry* 1992, 49:436–441
  48. Winstanley CA. 5HT<sub>2A</sub> and 5HT<sub>2c</sub> receptor antagonists have opposing effects on a measure of impulsivity: interactions with global 5HT depletion. *Psychopharmacology (Berl)* 2004, 176:376–385
  49. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63:622–629
  50. Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Mauerer G, Cochrane K, Cooper TB et al. Serotonergic studies in patients with personality and affective disorders: correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1989, 46:587–599
  51. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Sheline YI, Berman ME, Cseranasky JG. Impulsive aggression in personality disorder correlates with platelet 5HT<sub>2A</sub> receptor binding. *Neuropsychopharmacology* 1997, 16:211–216
  52. Siever LJ, Buchsbaum MS, New AS, Spiegel-Cohen J, Wei T, Hazlett EA et al. d-fenfluramine response in impulsive personality disorder assessed with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuropsychopharmacology* 1999, 20:413–423
  53. Soloff PH, Meltzer CC, Greer PJ, Constantine D, Kelly TM. A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2000, 47:540–547
  54. Mann JJ, McBride PA, Brown RP, Linnoila M, Leon AC, DeMeo M et al. Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1992, 49:442–446
  55. Frankle WG, Lombardo I, New AS, Goodman M, Talbot PS, Huang Y et al. Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: a positron emission study with 11cMcN 5652. *Am J Psychiatry* 2005, 162:915–923
  56. Soloff PH, Price JC, Fabio A, Kaye WH. 5HT<sub>2A</sub> receptor binding is increased in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2007, 62:580–587
  57. Arango V, Ernsberger P, Marzuk PM, Chen JS, Tierney H, Stanley M et al. Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5HT<sub>2</sub> and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1990, 47:1038–1047
  58. Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM. Platelet serotonin-2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 1995, 152:850–855
  59. Siever LJ, Trestman RL, Coccaro EF, Bernstein DP, Gabriel SM, Owen K et al. The growth hormone response to clonidine in acute and remitted depressed male patients. *Neuropsychopharmacology* 1992, 6:165–177
  60. Dougherty DD, Bonab AA, Ottowwitz WE, Livni E, Alpert NM, Rauch SL et al. Decreased striatal D1 binding as measured using PET and 11C SCH23,390 in patients with major depression with anger attacks. *Depr Anx* 2006, 23:175–177
  61. de Almeida RMM, Ferrari PF, Parmigiani S, Miczek KA. Escalated behaviour: Dopamine, serotonin and GABA. *Eur J Pharmacol* 2005, 526:51–64
  62. Karli P. *The neurobiology of aggressive behaviour*. C-R Biol 2006, 329:460–464
  63. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig I et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002, 297:851–854
  64. Steinberg BJ, Trestman R, Mitropoulou V, Serby M, Silverman J, Coccaro EF et al. Depressive response to physostigmine challenge in borderline personality disorder patients. *Neuropsychopharmacology* 1997, 17:264–273
  65. Fish EW, DeBold JF, Miczek KA. Aggressive behavior as a reinforcer in mice: activation by allopregnanolone. *Psychopharmacology (Berl)* 2002, 163:459–466
  66. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Hauger RL, Cooper TB, Ferris CF. Cerebrospinal fluid vasopressin levels: correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:708–714
  67. Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 2005, 25:11489–11493
  68. Symons FJ, Thompson A, Rodriguez MC. Self-injurious behavior and the efficacy of naltraxone treatment: a quantitative synthesis. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004, 10:13–22
  69. Giotakos O, Markianos M, Vaidakis N, Christodoulou GN. Sex Hormones and amine turnover of sex offenders, in relation to their Temperament and Character dimensions. *Psychiatry Res* 2004, 127:185–193
  70. Fetissov SO, Hallman J, Nilsson I, Lefvert AK, Orelund L, Hokfelt T. Aggressive behavior linked to corticotrophin-reactive autoantibodies. *Biol Psychiatry* 2006, 60:799–802
  71. Golomb BA, Criqui MH, White H, Dimsdale JE. Conceptual foundations of the UCSD statin study: a randomized controlled trial assessing the impact of statins on cognition, behavior, and biochemistry. *Arch Intern Med* 2004, 164:153–162
  72. Dery M, Toupin J, Pauze R, Mercier H, Fortin L. Neuropsychological characteristics of adolescents with conduct disorder: association with attention-deficit-hyperactivity and aggression. *J Abnorm Child Psychol* 1999, 27:225–236
  73. Flory JD, Harvey PD, Mitropoulou V, New AS, Silverman JM, Siever LJ et al. Dispositional impulsivity in normal and abnormal samples. *J Psychiatr Res* 2006, 40:438–447

74. Mik HM, Ehtesham S, Baldassarra L, De Luca V, Davidge K, Bender D et al. Serotonin system genes and childhood-onset aggression. *Psychiatr Genet* 2007, 17:11
75. Brunner HG, Nelen M, Breakfield XO, Ropers HH, van Oost BA. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 1993, 262:578-580
76. Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana, R-Hariri A, Pezawas L, Blasi G et al. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103:6269-6274
77. Ni X, Sicard T, Bulgin N, Bismil R, Chan K, McMain S et al. Monoamine oxidase A gene is associated with borderline personality disorder. *Psychiatr Genet* 2007, 17:153-157
78. Newman TK, Syagailo YV, Barr CS, Wendland JR, Champoux M, Graessle M et al. Monoamine oxidase A gene promoter variation and rearing experience influences aggressive behavior in rhesus monkeys. *Biol Psychiatry* 2005, 57:167-172
79. Davridge KM, Atkinson L, Douglas L, Lee V, Shapiro S, Kennedy JL et al. Association of the serotonin transporter and 5HT 1Dbeta receptor genes with extreme, persistent and pervasive aggressive behavior in children. *Psychiatr Genet* 2004, 14:143-146
80. Flory JD, Xu K, New AS, Finch T, Goldman D, Siever LJ. Irritable assault and variation in the COMPT gene. *Psychiatr Genet* 2007, 17:344-346
81. New AS, Gelernter J, Yovell Y, Trestman RL, Nielsen DA, Silverman J et al. Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive aggression measures. *Am J Med Genetics* 1998, 81:13-17
82. Gelernter J, Kranzler H, Lacobelle J. Population studies of polymorphisms at loci of neuropsychiatric interest. *Genomics* 1998, 52:289-297
83. Gutknecht L, Strobel A, Kriegebaum C, Muller J, Zeng Y, Merkert C et al. Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007, 10:309-320
84. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci* 2005, 8:1450-1457
85. Scheuch K, Lauteschlager M, Grohmann M, Stahlberg S, Kircheiner J, Zill P et al. Characterization of a functional promoter polymorphism of the human tryptophan hydroxylase 2 gene in serotonergic raphe neurons. *Biol Psychiatry* 2007, 62:1288-1294
86. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive-aggressive behaviour in personality disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997, 54:1081-1088
87. Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P et al. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorder. *Neuropsychopharmacology* 2003, 28:1186-1197
88. Sheard MH. Lithium in the treatment of aggression. *J Nerv Ment Dis* 1975, 160:108-118
89. Oldham M, Skodol AE, Bender DS (eds) *Textbook of Personality Disorders*. The American Psychiatric Publishing, Washington DC, 2005
90. Swanson JW, Swartz MS, Elbogen EB. Effectiveness of atypical antipsychotic medicine in reducing violent behavior among persons with schizophrenia in community-based treatment. *Schizophr Bull* 2004, 30:3-18

---

Αλληλογραφία: Ο. Γιωτάκος, Ψυχίατρος-Διευθυντής, Εριφύλης 2, 116 34 Αθήνα, Τηλ: (+30) 210-72 90 496, 6945 464 619  
e-mail: info@prosarmogi.gr, www.prosarmogi.gr