

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

UP-DATE ARTICLE

Aspetti transnosografici dell'aggressività, una delle dimensioni psicopatologiche della mania

Transnosography of aggressiveness, a psychopathological dimension of mania

A. GORACCI
M. MARTINUCCI
A. MAZZA
C. SBARAGLI
E. CORSI
G. FILIPPONE
P. CASTROGIOVANNI

Dipartimento di Neuroscienze,
Sezione di Psichiatria, Università
di Siena

Key words

Aggressiveness • Transnosography • Mania • Psychiatric disorders

Correspondence: Dr. Mirko Martinucci, Policlinico «Le Scotte», Dipartimento di Neuroscienze, Sezione di Psichiatria, viale Bracci 1, 53100 Siena, Italy
Tel. +39 0577 586274-5 - E-mail: mirkomartinucci@hotmail.com

Summary

Objective

In the multiaxial DSM system, aggressiveness does not appear as a core organizer of any disorder. However, its importance is indicated by the fact that aggressive behavior is an indicator for the DSM and measures adaptation or disadaptation of patients affected by various disorders; this is reflected by the fact that the danger to damage oneself or another is associated with the lowest scores on the Global Assessment of Functioning scale. In our study we had the objective to describe the distribution of the aggressiveness dimension in various psychiatric disorders, to analyse their biological correlates and to identify possible pharmacotherapeutic interventions.

Method

Through a careful search performed on textbooks, journals and other scientific publications, we carried-out an extensive review of the literature on aggressiveness and psychiatric disorders in the past twenty years.

Results

In a transnosographic view, the aggressiveness dimension, articulated in multiple manifestations and with a wide phenomenological «spectrum», finds itself able to characterize all currently classified psychiatric disorders. Among Mood Disorders, mania and the male model of depression present a higher amount of aggressiveness. Among Anxiety Disorders, aggressiveness appears to prevail in Obsessive-Compulsive Disorder. Furthermore, it is frequently represented in both Schizophrenia and overall Psychotic Disorders. In Substance-Related Disorders, aggressive behavior is associated in both an increase of abuse conduct and some forms of abstinence. Antisocial and Borderline Personality Disorders, mostly if the latter occurs with comorbid Bulimia Nervosa, are characterized by aggressive traits more frequently than other Personality Disorders.

Regarding the pathogenesis of aggressiveness, an involvement of the endogenous opioid system has been hypothesized. Endogenous opioids are released following self-harming actions, and trigger a positive reinforcement mechanism. The noradrenergic and dopaminergic systems also exert an important function in the regulation of aggressive behavior, in particular the outwardly directed one. However, the most numerous and empirically validated data regard the serotonergic system (Tab. I). Different brain areas proved to be involved in generating aggressiveness; the olfactory system, the amygdala, the septal area, the lateral hypothalamus, the rafé nuclei, right hemisphere, the frontal lobe, the medio-temporal lobe, the rostral portion of the cerebellar vermis.

Studies carried out on drug treatment of aggressive behavior, show the efficacy of much dissimilar drugs. Overall, the evidence favoring serotonergic regulation of aggressive behavior allows to hypothesize a privilege for the use of the SSRIs in the treatment of aggressiveness in a dimensional and transnosographic perspective.

Conclusions

Given the wide distribution of the aggressiveness dimension in various psychiatric disorders, the need for a higher ability to diagnose it and subtype it qualitatively within the disorders where it occurs most frequently becomes increasingly evident. This would allow to design more specific and targeted clinical treatment guidelines for the aggressiveness dimension.

Introduzione

In un precedente lavoro abbiamo accennato a quanto la natura del comportamento maniaco sia variegata nell'alternarsi di diversi aspetti fenomenici e variabile nella successione di molteplici espressioni sintomatologiche e a come, in tale multiformità espressiva, sia possibile individuare diverse dimensioni psicopatologiche che possono essere osservate, indipendentemente le une dalle altre, in disturbi psichiatrici inquadrabili nosograficamente in modo diverso dalla mania.

Come già precedentemente descritto, in questa vivace e variegata espressività fenomenica uno spazio particolare se lo ritagliano due dimensioni apparentemente simili, anche se sostanzialmente diverse, tra le quali esiste una certa sovrapposizione sia per quanto riguarda le manifestazioni cliniche, che gli aspetti biologici ad esse correlati: l'impulsività, della quale è stato già trattato nel precedente lavoro, e l'aggressività.

Definizione di aggressività

L'aggressività (dal latino «aggredior», composto di «ad», con il significato di verso, contro, e «gradior», nel senso di andare, procedere, avanzare) è definita dal vocabolario come un aspetto del carattere o del comportamento che si configura in manifestazioni eccitate o violente ¹; in psicologia il termine è usato con il significato di «tendenza» o con quello di comportamento ostile e distruttivo; nel linguaggio psicoanalitico di Freud e di Adler, il termine aggressione si ritrova come sinonimo di pulsione e l'aggressività si riferisce a ciò che è correlato a questa pulsione. Tre sono gli aspetti fondamentali che consentono di definire un atto come aggressivo: l'intento, con il significato di «volontà di arrecare un danno», l'azione, idonea a provocare un danno fisico con o senza aggressività verbale, e lo stato emotivo: se all'aggressività non concomita la rabbia si parla di aggressività strumentale o «fredda» ². Nell'ottica di una migliore comprensione del fenomeno, i tentativi di una sottotipizzazione hanno prospettato varie espressioni dell'aggressività: Buss e Durkee ³ descrivono una *aggressività diretta*, intesa come la tendenza a produrre azioni volte a fare del male agli altri senza un controllo sugli impulsi che sostengono queste tendenze; una *aggressività indiretta*, intesa come la presenza di condotte non finalizzate a colpire direttamente gli altri, mentre l'aggressività *verbale* sarebbe caratterizzata dall'utilizzo di parole dure ed offensive quando si vuole affermare una certa pretesa nei confronti degli altri; l'*irritabilità* sarebbe connotata dalla mancanza di tolleranza e di pazienza nei confronti degli altri e il *negativismo* dalla marcata e insistente opposizione nel rapporto interattivo; nel *risentimento* pre-

vale il sentimento di ingiustizia, di insoddisfazione, di non meritare quello che sta accadendo; infine, tra i comportamenti aggressivi è annoverata la *sospettosità*, intesa come il dubbio di essere denigrati, di risultare antipatici o addirittura detestabili.

Una ulteriore classificazione del comportamento aggressivo è stata proposta suddividendo l'aggressività in due categorie, quella *affettiva* e quella *predatoria* ⁴. Per una migliore comprensione, occorre considerare l'oggetto dell'azione aggressiva, che può essere etero- o autodiretta, la modalità, impulsiva o pianificata, con cui l'aggressione viene agita, la conseguenza dell'azione, che può essere la distruzione dell'oggetto o la realizzazione di lesioni fisiche non letali attraverso le quali il soggetto mira ad ottenere dei cambiamenti, la costanza nella biografia individuale dei comportamenti aggressivi (aggressività di stato o aggressività di tratto), il significato dell'azione ⁵.

Aspetti clinici dell'aggressività

L'AGGRESSIVITÀ NEL DSM

Nel sistema multiassiale del DSM l'aggressività non compare come organizzatore di alcun disturbo. Tuttavia la sua importanza è rilevata dal porre il comportamento aggressivo come indicatore e misura dell'adattamento o del disadattamento di pazienti affetti dai vari disturbi, tanto che il pericolo di danneggiare se stesso o gli altri eccede tutti gli altri, ed è associato, nella Scala per la Valutazione Globale del Funzionamento, ai punteggi più bassi.

Tra i criteri del DSM dei vari disturbi di Asse I, la dimensione dell'aggressività appare essere, comunque, maggiormente rappresentata rispetto a quella dell'impulsività. Tra i criteri dell'*Episodio Maniacale*, l'aggressività si riscontra sotto forma di irritabilità (criterio A). Nei bambini con *Fobia Sociale* o *Fobia Specifica*, l'ansia correlata a questi disturbi può essere espressa, fra l'altro, con scoppi d'ira (criterio B); l'irritabilità, più che l'aggressività, si ritrova anche nel *Disturbo Post-traumatico da Stress* (PTSD) (criterio D) e nel *Disturbo d'Ansia Generalizzato* (criterio C). L'aggressività si ritrova, inoltre, a caratterizzare il *Disturbo Esplosivo Intermittente* in toto (tutti i criteri) e nel *Gioco d'Azzardo Patologico* (criterio A5), descritta come irrequietezza o irritabilità quando il soggetto tenta di ridurre o interrompere il gioco d'azzardo, ma non è presente nei criteri degli altri disturbi che appartengono all'ambito del discontrollo degli impulsi. Si ritrova, invece, tra i criteri per l'*Intossicazione da numerose sostanze*, quali l'Alcool, le Amfetamine, la Caffèina, gli Inalanti, i Sedativi, Ipnocici o Ansiolitici e la Feniliclidina, e per l'Astinenza da Nicotina.

Tra i *disturbi di Asse II*, l'aggressività figura come tale solo nel Disturbo Antisociale di Personalità (criterio A4), mentre si ritrova il rancore nel Disturbo Paranoide di Personalità, la sospettosità nel Disturbo Schizotipico di Personalità e un'irritabilità o una rabbia immotivata e intensa associata alla difficoltà di controllare la rabbia stessa nel Disturbo Borderline di Personalità (DBP). Un'aggressività sproporzionata rispetto alle cause esterne si ritrova poi tra i criteri di ricerca per il Disturbo Post-concussivo.

TRANSNOSOGRAFIA DELL'AGGRESSIVITÀ

In un'ottica transnosografica la dimensione della aggressività, articolata in molteplici e variate manifestazioni e con il suo ampio «spettro» fenomenico, si ritrova, al di là della segnalazione nei criteri diagnostici del DSM, a far parte praticamente di tutti i disturbi psichiatrici.

In letteratura si ritrova infatti che il modello maschile della *depressione* è caratterizzato, tra l'altro, da irritabilità ed aggressività⁶ e, sempre nell'ambito dei Disturbi dell'Umore, sembrano essere due le dimensioni che caratterizzano la *mania*: l'euforia e l'aggressività⁷. Un modesto incremento dell'aggressività nel suo complesso è stata riscontrata nei pazienti affetti da Disturbi Depressivi mediante l'utilizzo dell'«Inventory for Assessing Different Kind of Hostility», con elevati punteggi nelle dimensioni del «Risentimento», «Sospettosità» e in misura minore dell'«Irritabilità»⁸.

Elevati livelli di aggressività premorbose sono stati riscontrati in una elevata percentuale di pazienti con *Disturbo Ossessivo-Compulsivo* (DOC)⁹.

Per il *Disturbo Post-traumatico da Stress*, è stata proposta una suddivisione in due sottogruppi: il primo associato a disturbi di tipo paranoico, isterico, istrionico, ad ipereccitabilità, con elevati livelli di aggressività e frequente presenza di disturbi d'ansia e depressivi in comorbidità, il secondo caratterizzato dalla presenza di sintomi psicoastenici e astenici, autistici, elevati livelli di somatizzazione ed associazione con disturbi ansiosi, depressivi e di conversione, ma con normali livelli di aggressività¹⁰; inoltre, in individui che hanno sviluppato il Disturbo Post-traumatico da Stress in seguito ad esperienze belliche, l'ansia e l'aggressività si delineano non solo come sequele dell'evento traumatico, ma anche come espressione di una trasmissione transgenerazionale di frustrazioni e sentimenti aggressivi¹¹.

Per quanto riguarda la *Schizofrenia*, alcuni Autori hanno osservato che l'aggressività e l'eteroaggressività, misurate mediante l'«Instrument I», tendono a ridursi nel Tipo Residuo¹², mentre al contrario, secondo altri, la diagnosi di Schizofrenia di Tipo Residuo sarebbe sempre predittiva di comportamenti aggressivi¹³; tra le ammissioni ospedaliere causate da comportamenti aggressivi, i pazienti schizofrenici so-

no i più rappresentati e, a differenza dei pazienti con disturbi affettivi, non mostrano un pattern stagionale nello sviluppo delle condotte aggressive¹⁴; l'aggressività è, quindi, frequentemente rappresentata sia nella Schizofrenia¹⁵, sia nei Disturbi Psicotici globalmente considerati e spesso rappresenta la causa che scatena la richiesta dell'intervento psichiatrico¹⁶; in effetti, i pazienti schizofrenici possono rendersi responsabili di aggressioni e atti di omicidio; i comportamenti aggressivi e soprattutto l'aggressività verbale sembrano ridursi, così come la rilevanza dei sintomi positivi, con l'aumentare dell'età nei pazienti schizofrenici istituzionalizzati¹⁷.

In pazienti affetti da *Anoressia Nervosa* (AN) è stata riscontrata frequentemente, come manifestazione di aggressività eterodiretta, la presenza di ostilità verso i genitori, gli amici ed i terapeuti, e questo tratto, misurato tramite la «Symptom Check List-90» (SCL-90), è risultato significativamente più alto in tali pazienti rispetto a soggetti di controllo¹⁸; altri Autori¹⁹ confermano che anche nella *Bulimia Nervosa* (BN) l'aggressività è una caratteristica frequentemente rappresentata: infatti le pazienti con BN ottengono punteggi più elevati, rispetto ai soggetti sani, alle scale di valutazione dei sintomi depressivi, ossessivo-compulsivi e dell'aggressività²⁰.

Per quanto riguarda i *Disturbi Correlati a Sostanze*, si è osservato che la rabbia negli adolescenti, come l'impulsività, è uno degli indici correlati all'assunzione di tabacco, alcool e cannabinoidi; un elevato grado di aggressività si ritrova in adolescenti maschi, delinquenti, che fanno uso di sostanze²¹ e gli adolescenti che sono maggiormente coinvolti in comportamenti aggressivi o delinquenziali sono più frequentemente abusatori di sostanze²². Maggiori livelli di aggressività/ostilità sono stati ritrovati associati ad una maggiore probabilità di abusare di una sostanza²³; inoltre negli adolescenti con grado elevato di aggressività è presente una maggiore tendenza al consumo di alcool, tabacco ed altre sostanze, ed una maggiore frequenza di comportamenti devianti, come il commettere furti, fughe da casa o atti violenti²⁴: esisterebbe, infatti, una relazione tra abuso di alcool o altre sostanze e lo sviluppo di comportamenti aggressivi come omicidi, suicidi, violenze sessuali ed altri atti di criminalità²⁵; molti soggetti che assumono quantità eccessive di bevande alcoliche affermano che l'Intossicazione Alcolica è associata con maggiori livelli di aggressività, ma vi sarebbero, nei confronti di tali vissuti, differenze relative al paese di provenienza o in relazione alla presenza di fattori contestuali e tradizioni culturali diverse²⁶, ma sembra che l'aumento dell'aggressività si verifichi esclusivamente qualora il soggetto intossicato venga provocato²⁷; la relazione tra ingestione di alcool e aggressività sembra, comunque, correlata direttamente all'effetto farmacologico della sostanza stessa²⁸. Inoltre l'alcoli-

simo ad esordio precoce nei maschi sembra essere comunemente associato con il Disturbo di Personalità Antisociale o con tratti comportamentali antisociali e sarebbe spesso preceduto da condotte aggressive ad insorgenza precoce, le quali sarebbero predittrici dello sviluppo di un Disturbo della Condotta²⁹; un sottotipo specifico di alcolismo sarebbe altresì associato ad un precoce sviluppo di dipendenza, comportamenti violenti ed aggressività³⁰; anche l'alcolismo di tipo II negli adulti è associato con comportamenti aggressivi e tratti di personalità antisociale; tramite l'utilizzo di test quali la «Lifetime History of Aggression» e il «Buss-Durkee Hostility Inventory», si è osservato che soggetti con Dipendenza da Alcool ottenevano punteggi significativamente più elevati a tutte le misure di aggressività rispetto a soggetti di controllo³¹; infine, anche l'Astinenza da Nicotina sarebbe associata, a conferma dei criteri descritti nel DSM-IV-TR, ad elevati livelli di aggressività³².

Disturbi Dissociativi insorti in relazione ad un trauma sessuale, in cui si verifica un disturbo nello sviluppo di meccanismi di processazione delle informazioni, essenziali per l'acquisizione della responsabilità personale, della capacità di discernimento, del senso di controllo sugli eventi e della fiducia negli altri, sono caratterizzati da condotte aggressive e di evitamento³³.

Anche gli esiti del *Disturbo di Tourette* sono correlati, oltre che alla presenza di tic generalizzati, di sintomi ossessivo-compulsivi, di comorbidità con il *Disturbo da Deficit dell'Attenzione/Iperattività* (ADHD), all'aggressività. Peraltro, anche il ADHD è associato costantemente a condotte aggressive³⁴.

I *pedofili* tendono a mostrare aggressività ed altre caratteristiche di ostilità nei propri comportamenti anche in aree non relative alla sessualità³⁵.

Il *Disturbo Antisociale di Personalità*, come già precedentemente accennato, è caratterizzato dalla presenza di aggressività³⁶; un raggruppamento sindromico presente in età infantile e caratterizzato da tratti di aggressività, comportamenti oppositivi, scarsa socievolezza e rapporti conflittuali con i coetanei, sembra essere predittivo per lo sviluppo di Disturbi di Personalità in età adulta, in particolare di tipo *borderline*³⁷; anche i bambini *borderline* possono, quindi, essere caratterizzati da elevati livelli di aggressività³⁸.

In pazienti con *Bulimia Nervosa*, la comorbidità con un *Disturbo Borderline di Personalità* (DBP) appare associata alla presenza di varie dimensioni sintomatologiche tra cui quella della rabbia³⁹; mediante l'utilizzo del «Five-Factor-Model of Personality», è stata confermata la presenza di elevati livelli di rabbia ed ostilità in pazienti con DBP⁴⁰; i pazienti con questo disturbo hanno, inoltre, punteggi più elevati anche nelle scale «Buss-Durkee Hostility Inventory», «Brown History of Violence» e «Retrospective Overt

Aggression Scale», utilizzate per la valutazione dell'ostilità e dei comportamenti aggressivi; infine, sembra che presentino una personalità di tipo narcisistico i soggetti che hanno commesso atti di violenza o hanno mostrato comportamenti minatori⁴¹.

Correlati biologici dell'aggressività

Per quanto riguarda la patogenesi dell'aggressività, è stato ipotizzato un coinvolgimento del sistema degli *oppioidi endogeni*, i quali verrebbero rilasciati in seguito all'attuazione di gesti autolesivi, in un meccanismo di rinforzo positivo: transitori innalzamenti della concentrazione plasmatica degli oppioidi endogeni favorirebbero l'instaurarsi di episodiche alterazioni della coscienza accompagnate da analgesia, in modo da facilitare l'instaurarsi di comportamenti autodistruttivi; tali comportamenti rappresenterebbero un tentativo di mantenere un «tono» endorfinico altrimenti deficitario⁴².

L'ipotesi di un coinvolgimento *dopaminergico* tra i correlati biologici dell'aggressività scaturisce dall'osservazione che agonisti D₁ o D₁/D₂ inducono automutilazione in animali con supersensibilità dopaminergica, che si suppone, per altro, presente in alcune patologie quali la sindrome di Lesch-Nyhan, il ADHD e la sindrome di Gilles de la Tourette, associate a comportamenti autolesivi⁴².

Anche il sistema *noradrenergico* esercita una importante funzione nella regolazione dei comportamenti eteroaggressivi, come è dimostrato dalla correlazione positiva di questi ultimi con i livelli liquorali di noradrenalina (NA), dal loro aumento in seguito a stimolazione noradrenergica e dalla loro inibizione dopo denervazione dei neuroni noradrenergici⁴³.

In animali da esperimento, l'iniezione nell'ipotalamo anteriore di bloccanti dei recettori del sistema *Arginina-Vasopressina* (AVP) diminuisce l'espressione del comportamento aggressivo; l'iniezione di AVP nell'ipotalamo ventrolaterale conduce, invece, ad un aumento dell'aggressività⁴⁴.

Di notevole rilevanza il ruolo degli *steroidi sessuali* nella modulazione dell'aggressività e nell'instaurarsi di rapporti di dominanza tra individui appartenenti alla stessa specie. Una drastica riduzione della potenzialità aggressiva è stata osservata successivamente a castrazione chirurgica senza effetti deleteri sulla libido⁴⁵; inoltre è descritta una relazione significativa tra testosterone e aggressività, in riferimento alla aggressività verbale e fisica; modificazioni comportamentali più o meno correlate all'aggressività si avrebbero con l'esposizione del feto, durante la gravidanza, ad elevate concentrazioni ormonali⁴⁶; Popkin⁴⁷ ipotizza che elevati livelli di androgeni, associati ad un anormale metabolismo della serotonina

(5-HT), in presenza di situazioni psicosociali stressanti, concorrono al verificarsi di comportamenti aggressivi; in effetti, modalità aggressive testosterone-indotte sono inibite, nel ratto, da agonisti serotoninergici.

Ulteriori studi suggeriscono un'associazione tra condotte auto- o eteroaggressive e basse concentrazioni plasmatiche di *colecosterolo*, ipotizzando che queste possano determinare alterazioni della permeabilità neuronale, aumentando così la velocità del reuptake della 5-HT e diminuendone, quindi, la disponibilità nel vallo sinaptico⁴⁸.

I dati più numerosi ed empiricamente avvalorati riguardano comunque il *sistema serotoninergico*; l'osservazione di un effetto inibitorio della 5-HT sull'aggressività risale, addirittura, alla fine degli anni '50⁴⁹. Lesioni di tale sistema conducono ad una disinibizione comportamentale, che si traduce in un aumento dei comportamenti aggressivi, come l'uccisione di topi da parte di ratti lesionati⁵⁰. Studi su animali tenuti in condizioni di isolamento hanno dimostrato un aumento dell'aggressività auto- ed eterodiretta, che è associata a decremento del turnover della 5-HT; queste osservazioni suggeriscono un'analogia con i comportamenti automutilanti osservati nei soggetti reclusi o nei pazienti borderline, nei quali i comportamenti auto- ed eteroaggressivi sono spesso scatenati da vissuti di solitudine, o eventi di perdita e abbandono⁴². Anche nei primati, interventi volti a deprimere o potenziare la trasmissione serotoninergica si associano rispettivamente ad un aumento dei comportamenti aggressivi e di quelli socializzanti⁵¹. La compromissione della trasmissione serotoninergica sembra abbassare la soglia di risposte aggressive a stimoli nocivi, più che provocare eventi aggressivi di per sé⁵². La stimolazione degli autorecettori 5-HT_{1A}, sembra, però, esercitare un effetto antiaggressivo; questo dato, unitamente all'osservazione di un effetto ansiogeno/avversativo della stimolazione dei recettori postsinaptici 5-HT_{1A} a livello dell'ippocampo, dell'amigdala e del grigio periacqueduttale e di un'umentata aggressività in topi transgenici, congenitamente privi dell'enzima monoamino ossidasi di tipo A (MAO-A) e provvisti, quindi, di livelli cerebrali di 5-HT abnormemente elevati, rendono più complessa la comprensione del ruolo dell'indolamina nella modulazione del comportamento aggressivo⁵³. In soggetti con difficoltà nel controllo dell'aggressività auto- ed eterodiretta sono state riscontrate concentrazioni liquorali di acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA) abnormemente basse^{52 54 55}, diminuita⁵⁶ o aumentata⁵⁷ risposta neuroendocrina alla stimolazione con Fenfluramina ed alterazioni a livello di indici periferici della funzionalità serotoninergica⁵². Anche in individui normali l'ostilità sembra variare consensualmente con interventi volti a diminuire o potenziare il tono serotoninergico⁵¹. Una risposta appiattita della prolattina e del corti-

solo alla stimolazione con Fenfluramina è presente anche in soggetti con comportamento suicidiario o parasuicidiario, suggerendo che l'aggressione autodiretta possa essere ricondotta alla stessa alterazione fondamentale riscontrata nel comportamento aggressivo eterodiretto⁵⁸. Una diminuzione della concentrazione liquorale di 5-HIAA è stata riscontrata anche in alcune condizioni mediche talvolta associate a comportamenti aggressivi abnormi, come la sindrome XYY, la sindrome di Gilles de la Tourette, le sindromi conseguenti a lesioni della corteccia frontale o l'epilessia temporale⁵⁵. L'equilibrio tra i vari sistemi neurotrasmettitoriali, più che la compromissione isolata del sistema serotoninergico, sembra comunque di cruciale importanza nella modulazione del comportamento aggressivo⁵⁵. Cloninger⁵⁹ ha ipotizzato che l'aggressività patologica potrebbe essere originata da un disequilibrio tra la trasmissione dopaminergica, responsabile dell'attivazione comportamentale (novelty seeking), e la modulazione serotoninergica del comportamento, con funzione inibitoria (harm avoidance). Tendenzialmente, la compromissione della funzione serotoninergica, modulatrice sui diversi sistemi neurotrasmettitoriali e neuroendocrini, favorirebbe l'espressione clinica dei disturbi comportamentali legati alla disregolazione dei suddetti sistemi (ipotesi «permissiva»)⁶⁰. Evidenze del coinvolgimento di differenti neuromediatori alla base di diverse manifestazioni di aggressività, vengono fornite da studi condotti in animali di laboratorio: il sistema neurotrasmettitoriale maggiormente coinvolto è ancora quello serotoninergico, ma sembra che la dopamina (DA) influenzi maggiormente la componente ideomotoria del comportamento aggressivo, mentre il sistema gabaergico avrebbe una aspecifica influenza sul comportamento di evitamento⁴.

Diverse aree cerebrali sono risultate essere coinvolte nella genesi della aggressività: in tal senso sono stati chiamati in causa il sistema olfattivo, l'amigdala, la corteccia prepiriforme dell'amigdala, l'area settale, l'ipotalamo laterale, i nuclei del rafe, l'emisfero destro, il lobo frontale, il lobo medio-temporale, la porzione rostrale del verme cerebellare²; infatti, in seguito alla stimolazione dell'area settale si ha una riduzione drastica dell'aggressione psicotica⁶¹, ed un effetto calmante si ottiene con stimolazione della porzione ventro-mediale del lobo frontale o del lobo medio-temporale⁶²; inoltre, con l'amigdalectomia bilaterale si riducono nell'85% dei casi i comportamenti violenti⁶³. Anche la modulazione stessa dell'aggressività da parte del sistema serotoninergico appare influenzata dalla sede anatomica nella quale si considera l'attività di tale sistema: infatti, mentre lesioni del nucleo mediano del rafe portano nel ratto ad un aumento dell'aggressività territoriale, quest'ultima diminuisce in animali lesionati a livello del rafe dorsale. Inoltre, una diminuzione dei comportamenti

aggressivi è stata osservata in seguito a lesioni del complesso amigdaloideo o dell'area settale, mentre un loro aumento consegue a lesioni dell'ipotalamo laterale⁶⁴. Attraverso l'area settale laterale, la formazione ippocampale esercita sull'ipotalamo laterale un'azione modulatrice sull'aggressività, mentre l'amigdala esercita una modulazione sull'aggressività mediante l'ipotalamo mediale⁶⁵.

Di particolare rilevanza ed interesse, oltre che fondamentale per avvalorare l'ipotesi della «transnosografia» dei fenomeni psichiatrici, è il fatto che i correlati biologici dell'aggressività possono variare a seconda che questa dimensione sia valutata in alcuni disturbi piuttosto che in altri.

Nella depressione infatti, l'aggressività, in particolare nei soggetti di sesso maschile, appare correlata ad una deficienza di 5-HT centrale e si assocerebbe a comportamenti antisociali, ridotta tolleranza allo stress ed abuso di alcool⁶.

Nell'Anoressia Nervosa i livelli di aggressività sembrano invece correlati positivamente alla secrezione di testosterone¹⁸, mentre altri Autori²⁰ hanno rilevato, accanto ad un aumento del 3-alfa-5-alfa-tetraidroprogesterone, del deidroepiandrosterone (DEHA) e del deidroepiandrosterone solfato (DEHA-S), una riduzione del testosterone plasmatico. Gli stessi 3-alfa-5-alfa-tetraidroprogesterone, DEHA e DEHA-S sono aumentati nella Bulimia Nervosa²⁰, nella quale i livelli di testosterone plasmatici sono correlati positivamente al grado di aggressività¹⁹.

Elevati livelli di testosterone liquorale risultano correlati con l'aggressività eterodiretta e con la carenza di socializzazione nei Disturbi da Uso di Alcool⁶⁶; in pazienti con questi disturbi, soprattutto nei soggetti di sesso maschile con esordio precoce delle condotte patologiche, precedute dalla presenza di comportamenti aggressivi, è stato riscontrato anche un basso turnover di 5-HT a livello cerebrale²⁹ ed una ridotta risposta della prolattina o del cortisolo alla fenfluramina³¹.

Una elevata concentrazione di testosterone libero associato ad un aumento dell'aggressività, evitamento

della monotonia, «sensation seeking», sospettosità e ridotta socializzazione, sarebbe stata riscontrata in piromani⁶⁷.

In bambini aggressivi con ADHD, la risposta della prolattina alla stimolazione con Fenfluramina appare inversamente correlata con l'età, suggerendo che nei soggetti che svilupperanno un comportamento aggressivo ed antisociale od un abuso di sostanze sia deficitario il fisiologico aumento età-correlato della neurotrasmissione serotoninergica che, peraltro, diminuirebbe; un'iperattività serotoninergica nell'infanzia potrebbe, pertanto, rappresentare il presupposto di un deficit nell'età adulta⁶⁸.

Nell'ambito dei Disturbi di Personalità, la correlazione più significativa tra comportamenti di tipo aggressivo e funzionamento del sistema serotoninergico, riguarda quei soggetti in cui si riscontra contemporaneamente la presenza di tentativi di suicidio e comportamenti autodistruttivi^{58 69}; sembra che non sia tanto il comportamento suicida in sé ad essere collegato alla disregolazione serotoninergica, quanto piuttosto i tratti di personalità sottostanti a tale tipo di comportamento⁷⁰. Inoltre, in pazienti con Disturbi di Personalità la risposta del GH alla stimolazione α_2 -adrenergica con Clonidina è aumentata rispetto a controlli sani, e tale risposta correla positivamente con l'irritabilità di tratto più che con l'aggressività⁴³. Nel tentativo di confrontare i correlati biologici della mania con quelli della impulsività e della aggressività al fine di sottolinearne le analogie e le differenze, possiamo riassumere nella Tabella I i dati relativi ai singoli sistemi neurochimici.

La funzionalità del sistema serotoninergico appare sempre ridotta nel caso dell'impulsività e dell'aggressività, mentre più contrastanti appaiono i dati relativi alla mania nella quale, nonostante la maggior parte degli Autori sia d'accordo nell'ipotizzare una diminuzione del tono serotoninergico, vi sono dei dati che ne mostrano un aumento nell'episodio maniacale. La NA, invece, sembra comportarsi in modo analogo nella mania e nell'aggressività, dove sarebbe aumentata, mentre una sua riduzione caratterizzereb-

Tab. I. Profilo «neurochimico» di mania, impulsività, aggressività. *Neurochemical profile of mania, impulsiveness, and aggressiveness.*

Sistema	Mania	Impulsività	Aggressività
Serotonina	aumentata o ridotta	ridotta	ridotta
Noradrenalina	aumentata	ridotta	aumentata
Dopamina	aumentata	aumentata	aumentata
Acetilcolina	ridotta	non valutata	non valutata
Acido gamma-aminobutirrico	aumentato	non valutato	non valutato
Androgeni	non valutati	non valutati	aumentati o ridotti
Opioidi	non valutati	non valutati	ridotti
Vasopressina	aumentata	non valutata	aumentata

be la dimensione dell'impulsività. Al contrario, la DA sembrerebbe variare in modo omogeneo in tutte e 3 le condizioni esaminate, nel senso di un aumento della propria funzione. Solo nell'ambito della mania si riscontrerebbe un aumento dell'acido gamma-aminobutirrico, mentre dati discordanti riguarderebbero l'acetilcolina, che appare ora aumentata, ora diminuita a seconda degli studi effettuati. Gli androgeni sembra che concorrano a modulare solo la dimensione dell'aggressività, mostrandosi più spesso aumentati; per gli oppioidi, in particolare nell'aggressività, è stata ipotizzata una riduzione di secrezione, la quale verrebbe incrementata, in maniera fasica, proprio dall'esecuzione di atti aggressivi. Un aumento relativo alla Vasopressina è stato ipotizzato sia nella mania che nell'aggressività.

Trattamento farmacologico dell'aggressività

Gli studi condotti in tema di terapia farmacologica dei comportamenti aggressivi dimostrano l'efficacia di farmaci molto differenti, quali i Sali di Litio⁵², i β -bloccanti⁷¹ od altri farmaci attivi sul tono noradrenergico centrale (Clonidina)⁷², gli antiepilettici tra cui Carbamazepina, Valproato, Gabapentin, Fenitoina o Primidone⁷³; gli antipsicotici⁷¹ sembrerebbero efficaci soprattutto sulla dimensione dell'aggressività genericamente intesa. L'efficacia della maggior parte di tali svariati agenti è verosimilmente legata alle loro proprietà anticatercolaminergiche, sebbene un effetto antiaggressivo mediato dalla 5HT sia teoricamente ipotizzabile per Litio, β -bloccanti, Carbamazepina e, in parte, anche per gli antipsicotici⁵², soprattutto quelli cosiddetti atipici, provvisti di una riconosciuta e comprovata attività bloccante i recettori 5-HT₂⁴³.

Le benzodiazepine, pur essendo efficaci nel ridurre l'agitazione e l'irritabilità in alcune categorie di pazienti, espongono frequentemente al rischio di una disinibizione paradossa con aumento dell'agitazione⁷²⁻⁷⁴ tra esse, il Clonazepam sembra avere un effetto più selettivo sui disturbi comportamentali e aggressivi, possedendo un'azione specifica potenziante la trasmissione serotoninergica⁷¹.

Il Buspirone, agonista parziale della serotonina con elevata affinità per i recettori 5-HT_{1A} del rafe dorsale, della corteccia e dell'ippocampo, è attivo in modelli animali di comportamento aggressivo⁷⁵; vi sono, inoltre, segnalazioni di un suo possibile impiego in situazioni cliniche caratterizzate da un aumento dell'aggressività^{71 72}.

Tra gli antidepressivi triciclici, quelli dotati di maggiore potenza nel blocco del reuptake della 5-HT sembrano i più efficaci nella modulazione dei comportamenti aggressivi⁷²; in particolare, la Clomipra-

mina appare indicata nel trattamento dell'aggressività autodiretta e dei comportamenti distruttivi⁷³.

Tra gli antidepressivi di seconda generazione, appaiono efficaci nel trattamento soprattutto dell'irritabilità e dell'agitazione psicomotoria, il Trazodone⁷², antagonista 5-HT₂, debole bloccante del reuptake della 5-HT e ad alte dosi agonista serotoninergico, il Nefazodone, inibitore del reuptake della 5-HT ed antagonista del recettore 5-HT_{2A}⁷⁶, la Mirtazapina, che stimola selettivamente i recettori 5-HT₁, bloccando simultaneamente i 5-HT₂ ed i 5-HT₃⁷⁷, e la Venlafaxina, inibitore selettivo del reuptake di 5-HT e noradrenalina⁷⁸.

Anche il Triptofano, che ad alte dosi può esercitare un effetto inibitorio sulla sintesi delle catecolamine, sembra avere una certa efficacia nel modulare le condotte aggressive⁵².

Tra gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), la fluoxetina si è dimostrata efficace nel sopprimere il comportamento muricida indotto nel ratto dalla p-clorofenilalanina, bloccante della sintesi di 5-HT⁷⁹, ed in modelli sperimentali l'aggressione isolata è inibita dalla Fluoxetina stessa oltre che dalla Sertralina e dalla Fluvoxamina⁸⁰. In realtà, in altri studi, durante il trattamento con Fluoxetina, ma anche con altri SSRI, è stata segnalata la possibile insorgenza di impulsività, aggressività ed ideazione suicidiaria: questo fenomeno è stato spiegato con l'aumento delle energie psichiche a disposizione del paziente per agire idee suicidiarie preesistenti⁸¹; l'aggiunta di Clonazepam sembra ridurre significativamente l'iniziale peggioramento associato al trattamento antidepressivo ed agli effetti collaterali, migliorando la compliance ed eventualmente riducendo il rischio di suicidio⁸². La relativa sicurezza degli SSRI in overdose rende consigliabile il loro impiego in pazienti giudicati a rischio per abuso di sostanze o comportamenti suicidiari⁸³, anche se non mancano osservazioni contrastanti che indicano una possibile esacerbazione delle condotte auto- od eteroaggressive con l'assunzione di questi farmaci⁸⁴; inoltre, non è da escludere la possibilità che all'interruzione della terapia con SSRI si verifichi una sindrome da sospensione, con possibile aumento o sviluppo di comportamenti aggressivi, effetto dovuto, verosimilmente, ad una improvvisa diminuzione, a livello sinaptico, della disponibilità di 5-HT in presenza di recettori down-regulated dal trattamento cronico⁸⁵. In definitiva, le evidenze a favore di una regolazione serotoninergica del comportamento aggressivo permettono di ipotizzare un ruolo privilegiato degli SSRI nel trattamento dell'aggressività in una prospettiva dimensionale e transnosografica⁵. Adirittura il potenziamento del tono serotoninergico indotto dagli SSRI sembra esercitare il suo effetto antiaggressivo anche in soggetti normali: la Paroxetina, ad esempio, ha mostrato un effetto significativamente superiore al placebo nel di-

minuire l'ostilità, attraverso una riduzione degli affetti negativi, e promuovendo il comportamento socializzante in volontari sani ⁵¹.

Nel trattamento in acuto del comportamento aggressivo, i farmaci più utilizzati sono gli antipsicotici e le benzodiazepine. Tra gli antipsicotici, la Cloropromazina e la Clozapina sembrano più vantaggiose in quanto associano ad una spiccata attività sedativa un rischio relativamente ridotto di indurre acatisia, fenomeno potenzialmente in grado di favorire un ulteriore incremento dell'agitazione e dell'aggressività ^{86 87}. Per quanto riguarda le benzodiazepine, come già precedentemente accennato, è stata riportata anche in acuto, parallelamente all'efficacia nel trattamento prolungato delle manifestazioni aggressive, la possibilità di un aumento paradossale dell'ostilità e dell'aggressività ⁸⁸. In taluni studi ^{89 90} si è dimostrata vantaggiosa un'associazione tra benzodiazepine ed un antipsicotico rispetto all'utilizzo della sola benzodiazepina.

In un'ottica transnosografica sono state inoltre proposte e studiate, nella loro efficacia e tollerabilità, diverse terapie mirate verso gli atteggiamenti ed i comportamenti aggressivi, che si possono riscontrare nell'ambito dei diversi disturbi psichiatrici.

In pazienti *depressi* la Fluoxetina sembra determinare una riduzione delle varie espressioni dell'aggressività, in particolare della irritabilità ⁹¹, così come nella depressione con attacchi di rabbia la terapia con Fluoxetina porterebbe ad una normalizzazione delle alterazioni neuroendocrine osservate pretrattamento (risposta blunted della prolattina al test con TRH) ⁹². Nell'aggressività che caratterizza il *Disturbo Bipolare* si sono dimostrati efficaci il Litio ^{72 93} ed il Valproato ⁹⁴⁻⁹⁶, mentre nei Disturbi dell'Umore globalmente considerati, in presenza di comportamenti aggressivi, sono state utilizzate con successo la Fluoxetina ⁹⁷⁻⁹⁹ e la Sertralina ⁷².

Molti studi ^{15 72 100-103} riportano una notevole efficacia dell'Aloperidolo, della Clozapina e di altri antipsicotici atipici, oltre che del Citalopram, della Carbamazepina, di altri anticonvulsivanti e dei β -bloccanti nei confronti delle condotte aggressive nella *Schizofrenia* e in altri *Disturbi Psicotici*.

Nelle *Parafilie* invece, l'aggressività sarebbe sensibile alla terapia ormonale con un agonista del fattore rilasciante l'ormone luteinizzante (LHRH), la Leuprolide ¹⁰⁴.

Nella aggressività correlata all'*Abuso di Sostanze* è stata utilizzata con successo la Fluoxetina ¹⁰⁵.

Nel *Disturbo Autistico* e nel *Ritardo Mentale*, la Fluvoxamina sembra efficace per il controllo dei comportamenti aggressivi in genere ^{106 107}, mentre in soggetti con Ritardo Mentale e aggressività sono state utilizzate con successo anche la Fluoxetina ⁷⁸, la Sertralina ¹⁰⁸, il Litio, i β -bloccanti ⁷², il Buspirone ¹⁰⁹ e gli antipsicotici atipici ⁷² tra cui il Risperidone ¹¹⁰;

quest'ultimo sembra essere efficace anche nel Disturbo Autistico ¹⁰⁶ nel quale può comunque essere utilizzata anche la Clonidina ⁷².

Nei *disturbi mentali cosiddetti «organici»* con associati comportamenti aggressivi, è dimostrata l'utilità della Fluoxetina ⁷³, della Sertralina ¹¹¹, del Buspirone ^{112 113}, del Litio ⁹³, del Valproato ed altri anticonvulsivanti ^{72 114} e dei β -bloccanti ^{72 102}; il Citalopram si è dimostrato più efficace del placebo nel controllare l'irritabilità di pazienti affetti da Malattia di Alzheimer, ma non di quelli con demenza di origine vascolare ¹¹⁵.

Gli stabilizzanti del tono dell'umore si sono rivelati in grado di ridurre l'entità delle condotte aggressive anche in pazienti affetti da *Disturbo Esplosivo Intermittente* ¹¹⁶.

Per i *Disturbi di Personalità*, l'aggressività sembra rispondere, se presente nell'ambito del DBP, al Litio, alla Carbamazepina e al Valproato ^{114 117}, alla Clozapina, ma anche alla Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina e Venlafaxina ^{78 118}; nei Disturbi di Personalità in genere, in presenza di aggressività, si sono dimostrate particolarmente efficaci la Fluoxetina ^{56 119 120} e la Sertralina, oltre che gli anticonvulsivanti e gli antipsicotici atipici ^{72 118}: in questi pazienti la diminuzione dei sentimenti di rabbia e ostilità appare indipendente dall'effetto antidepressivo ¹¹⁹.

Comunque molti degli studi di efficacia della Fluoxetina sull'aggressività riportati in letteratura si riferiscono soprattutto all'aggressività di tipo impulsivo.

Commento

Abbiamo già accennato in un precedente lavoro di come gli studi che riguardano l'aggressività e l'impulsività, spesso le considerino in maniera unitaria, senza cogliere nuclei psicopatologici distintivi, dell'una o dell'altra, accomunandole nei comportamenti che identificano, senza particolari riferimenti a trattamenti specifici, selettivi nei confronti di una di queste due dimensioni, risultandone, così, un'immagine sfuocata e confusa.

Da una attenta analisi dei molteplici e variegati, spesso anche contrastanti dati presenti in letteratura relativi alla aggressività e dell'impulsività ed in particolare se prescindiamo da inquadramenti categoriali riduttivi e semplicistici, ma consideriamo tali dimensioni in un'ottica «transnosografica», sorgono numerosi quesiti nonché diverse ipotesi interpretative, anche al fine di tentare di unificare i risultati riscontrati e di darne una giustificazione nel caso di una loro scarsa omogeneità; le diverse interpretazioni etiopatogenetiche e psicopatologiche non solo hanno una notevole importanza dal punto di vista euristico e clinico-diagnostico, ma appaiono estremamente utili in relazione alla prognosi e alla terapia del singolo paziente.

L'aggressività potrebbe infatti essere vista come una *dimensione unitaria* che si articola in *espressioni fenomeniche* diverse: a partire da un nucleo biologico-strutturale unitario, si esprimerebbero ed articolerebbero vari comportamenti aggressivi, diversi per espressione fenomenica ma sottesi da un nucleo unitario; in questo caso la terapia farmacologica dovrebbe essere specifica per il suddetto nucleo generatore. Le diverse espressioni dell'aggressività potrebbero invece non essere omogenee: comportamenti solo apparentemente simili potrebbero essere entità psicobiologiche diverse, ovvero nuclei biologico-strutturali indipendenti, verso i quali dovrebbe essere diretta una farmacoterapia differenziata. Le varie manifestazioni aggressive potrebbero anche essere epifenomeni di entità psicopatologiche diverse, verso le quali, anche in questo caso, dovrebbe dirigersi l'intervento terapeutico. Infine, l'aggressività potrebbe rap-

presentare la manifestazione comportamentale di un pattern psicobiologico unico, via finale comune di nuclei psicopatologici diversi; la terapia farmacologica potrebbe quindi essere mirata alternativamente a tali nuclei psicopatologici o alla struttura biologica che ne rappresenta la via finale comune.

In conclusione, nonostante la sua diffusione e la sua importanza clinico-prognostica, l'aggressività rimane una dimensione non ben definita dal punto di vista psicopatologico e priva di linee guida per il suo trattamento; la disponibilità di diverse sostanze dotate di un potenziale effetto antiaggressivo può contribuire a rinnovare l'interesse per lo studio di questa dimensione; la farmacoterapia dell'aggressività, al di là della sua importanza sul piano clinico pratico, potrebbe infatti rappresentare una «*pharmacological dissection*» utile a meglio delinearne le caratteristiche.

Bibliografia

- 1 Devoto G, Oli GC. *Il dizionario della lingua italiana*. Firenze: Le Monnier 1995.
- 2 Maremmani I, Di Muro A, Castrogiovanni P, Capodiecì S, De Leo D, Pavan L, et al. *Condotte aggressive o violente*. In: Cassano GB, Pancheri P, Pavan L, Pazzagli A, Ravizza L, Rossi R, et al. *Trattato italiano di psichiatria*. Milano: Masson 1999.
- 3 Buss AH, Durkee A. *An Inventory for Assessing Different Kinds of Hostility*. J Consulting Psychol 1957;21:343-9.
- 4 Nardini M, Clemente P, Di Sciascio G, Bertolino A, Bello-mo A, Labriola D. *Correlati neurobiologici dell'aggressività ed implicazioni di trattamento farmacologico: una review*. In: *Personality disorders and aggressiveness: diagnostic and therapeutic approaches*. Perugia: eARP 2000.
- 5 Loriedo C, Di Fabio F, Vella G. *Gli SSRI nella pratica clinica*. Milano: Masson 2001.
- 6 Rutz W, Walinder J, Rhimer Z. *Male depression-stress reaction combined with serotonin deficiency?* Lakartidningen 1999;96:1177-8.
- 7 Double DB. *The factor structure of manic rating scales*. J Affect Disord 1990;18:113-9.
- 8 Castrogiovanni P, Maremmani I, Di Muro A. *Aggressive behaviour and hostility in depression: clinical aspects*. In: Paper presented at «*Recurrent Mood Disorders*». Montecarlo 1990 March 23-25.
- 9 Hand I. *Ambulatory behavior therapy in obsessive-compulsive disorders*. Fortschr Neurol Psychiatr 1995;63:12-8.
- 10 Kamenchenko PV, Vorob'ev VI. *Mental disorders after amputation of the extremities*. Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova 1992;92:74-8.
- 11 Urlic I. *Aftermath of war experience: impact of anxiety and aggressive feelings on the group and the therapist*. Croat Med J 1999;40:486-92.
- 12 Manzano J, Laufer D, Borrelà E, Manzano JM, Pereira Y, Valderrama ML, et al. *Continuity and discontinuity of Aggressiveness and residual schizophrenia*. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines 1992;20:183-8.
- 13 Martin JC, Noval D, Morinigo A. *Prediction of violent behavior in schizophrenic inpatients*. Actas Esp Psiquiatr 2000;28:151-5.
- 14 Fux M, Weiss M, Elhadad D. *Aggressive behaviour as a cause of psychiatric admission: a comparison between schizophrenic and affective disorder patients*. Med Law 1995;14:293-300.
- 15 Spivak B, Mester R, Wittenberg N. *Reduction of aggressiveness and impulsiveness during clozapine treatment in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients*. Clin Neuropharmacol 1997;20:442-6.
- 16 Targum SD, Abbot JL. *Psychoses in the elderly: a spectrum of disorders*. J Clin Psychiatry 1999;60:4-10.
- 17 Bowie CR, Moriarty PJ, Harvey PD. *Aggression in elderly schizophrenia patients: a comparison of nursing home and state hospital residents*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001;13:357-66.
- 18 Brambilla F, Bellodi L, Arancio C. *Neurotransmitter and hormonal background of hostility in anorexia nervosa*. Neuropsychobiology 2001;43:225-32.
- 19 Cotrufo P, Monteleone P, D'Istria M. *Aggressive behavioural characteristics and endogenous hormones in women with bulimia nervosa*. Neuropsychobiology 2000;42:58-61.
- 20 Monteleone P, Luisi M, Colurcio B. *Plasma levels of neuroactive steroids are increased in untreated women with anorexia nervosa or bulimia nervosa*. Psychosom Med 2001;63:62-8.
- 21 Young SE, Mikulich SK, Goodwin MB. *Treated delinquent boys' substance use: onset, pattern, relationship to conduct and mood disorders*. Drug Alcohol Depend 1995;37:149-62.
- 22 Durant RH, Knight J, Goodman E. *Factors associated with aggressive and delinquent behaviors among patients attending an adolescent medicine clinic*. J Adolescent Health 1997;21:303-8.
- 23 Quirk SW, McCormick RA. *Personality subtypes, coping styles, symptom correlates, and substances of choice among a cohort of substance abusers*. Assessment 1998;5:157-69.
- 24 Choquet M, Menke H, Manfredi R. *Interpersonal aggressi-*

- ve behaviour and alcohol consumption among young urban adolescents in France. *Alcohol* 1991;26:381-90.
- ²⁵ Milgram GG. *Adolescents, alcohol and aggression*. *J Stud Alcohol Suppl* Milgram GG. *Adolescents* 1993;11:53-61.
- ²⁶ Lindman RE, Lang AR. *The alcohol-aggression stereotype: a cross-cultural comparison of beliefs*. *Int J Addict* 1994;29:1-13.
- ²⁷ Bergman B. *Responsibility for crime and injury when drunk*. *Addiction* 1997;92:1183-8.
- ²⁸ Chermack ST, Taylor SP. *Alcohol and human physical aggression pharmacological versus expectancy effects*. *J Stud Alcohol* 1995;56:449-56.
- ²⁹ Virkkunen M, Linnoila M. *Serotonin in early-onset alcoholism*. *Recent Dev Alcohol* 1997;13:173-89.
- ³⁰ Mann K, Ackermann K, Jung M. *Aggressiveness, onset of dependence, and treatment outcome in socially weel-adapted alcoholics*. *Alcohol* 1998;33:16-9.
- ³¹ Soloff PH, Lynch KG, Moss HB. *Serotonin, impulsivity, and alcohol use disorders in the older adolescent: a psychobiological study*. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1609-19.
- ³² Sommese T, Patterson JC. *Acute effects of cigarette smoking withdrawal: a review of the literature*. *Aviat Space Environ Med* 1995;66:164-7.
- ³³ Burgess AW, Hartman CR, Grant CA. *Drawing a connection from victim to victimizer*. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 1991;29:9-14.
- ³⁴ Kano Y, Ohta M, Nagai Y. *Clinical characteristics of Tourette syndrome*. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998;52:51-7.
- ³⁵ Greenberg DM, Bradford JM, Curry S. *Are pedophiles with aggressive tendencies more sexually violent?* *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1996;24:225-35.
- ³⁶ Martens Martin WH. *Effects of antisocial or social attitudes on neurobiological functions*. *Med Hypotheses* 2001;56:664-71.
- ³⁷ Manzano J, Laufer D, Borrelá E. *Continuity and discontinuity of psychopathology: a study of patients examined as children and as adults. III-The infancy of «adult personality disorders»*. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1994;145:13-7.
- ³⁸ Diepold B. *Borderline developmental disorders in children – on theory and treatment*. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 1995;44:270-9.
- ³⁹ Verkes RJ, Pijl H, Meinders AE. *Borderline personality, impulsiveness, and platelet monoamine measures in bulimia nervosa and recurrent suicidal behavior*. *Biol Psychiatry* 1996;40:173-80.
- ⁴⁰ Wilberg T, Urnes O, Friis S, Pedersen G, Karterud S. *Borderline and avoidant personality disorders and the five-factor model of personality: a comparison between DSM-IV diagnoses and NEO-PI-R*. *J Personal Disord* 1999;13:226-40.
- ⁴¹ Dougherty DM, Bjork JM, Huckabee HC, Moeller FG, Swann AC. *Laboraty measurers of aggression and impulsivity in women with borderline personality disorder*. *Psychiatry Res* 1999;85:315-26.
- ⁴² Winchel RM, Stanley M. *Self-injurious behaviour: a review of behaviour and biology of self-mutilation*. *Am J Psychiatry* 1991;148:306-17.
- ⁴³ Kavoussi R, Armstead P, Coccare E. *The neurobiology of impulsive aggression*. *Psychiatry Clin N Am* 1997;20:395-403.
- ⁴⁴ Ferris CF, Melloni RH Jr, Koppel G, Perry KW, Fuller RW, Delville Y. *Vasopressin/serotonin interactions in the anterior hypothalamus control of aggressive behavior in golden hamsters*. *J Neurosci* 1997;17:4331-40.
- ⁴⁵ Bremer J. *Asexualization*. New York: McMillian 1959.
- ⁴⁶ Meyer-Bahlburg HFL. *Androgens and human aggression*. In: Brain PF, Benton D, eds. *The biology of aggression*. Rockville, MD: Sitjhoff and Noordhoff 1981, pp. 263-90.
- ⁴⁷ Popkin MK. *Impulse control disorders not elsewhere classified*. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore: Williams and Wilkins 1989.
- ⁴⁸ Gallerani M, Manfredini R, Caracciolo S, Scapoli C, Molinari S, Ferini C. *Serum cholesterol concentrations in parasuicide*. *BMJ* 1995;310:1632-9.
- ⁴⁹ Yen CY, Stangler RL, Millman N. *Ataractic suppression of isolation-induced aggressive behavior*. *Arch Int Pharmacodynamics* 1959;123:179-85.
- ⁵⁰ Siever LJ, Davis KL. *A psychobiological perspective on the personality disorders*. *Am J Psychiatry* 1991;148:1647-58.
- ⁵¹ Knutson B, Wolkowitz OM, Cole SW, Chan T, Moore EA, Johnson RC. *Selective alteration of personality and social behaviour by serotonergic intervention*. *Am J Psychiatry* 1998;155:373-9.
- ⁵² Coccaro EF. *Central serotonin and impulsive aggression*. *Br J Psychiatry* 1989;155:52-62.
- ⁵³ Millan MJ, Hjorth S, Samanin R, Schreiber R, Jaffard R, De Landchamps B. *S 15535, a novel benzodioxopiperazine ligand of serotonin (5-TH)1a receptors: II. Modulation of hippocampal serotonin release in relation to potential anxiolytic properties*. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:148-61.
- ⁵⁴ Linnoila M, Virkkunen M. *Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive behaviour*. *Life Science* 1984;33:2409-14.
- ⁵⁵ Brown GL, Linnoila MI. *CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence*. *J Clin Psychiatry* 1990;51:31-43.
- ⁵⁶ 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;154:1430-5.
- ⁵⁷ Fishbein DH, Lozovski D, Jaffe JH. *Impulsivity, aggression, and neuroendocrineresponses to serotonergic stimulation in substance abusers*. *Biol Psychiatry* 1989;25:1049-66.
- ⁵⁸ New AS, Trestman RK, Mitropoulou V, Benishay DS, Coccaro E, Silverman J. *Serotonergic function and self-injurious behavior in personality disorder patients*. *Psychiatry Res* 1997;69:17-26.
- ⁵⁹ Cloninger CR. *A systematic method for clinical description and classification of personality variants: a proposal*. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:573-88.
- ⁶⁰ Prange AJ Jr, Wilson IC, Lynn CW. *L-tryptophan in mania: contribution to a permissive hypothesis of affective disorders*. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30:526-62.
- ⁶¹ Heath RG. *Electrical self-stimulation of the brain in man*. *Am J Psychiatry* 1963;120:571-7.

- 62 Brain PF. *Classical ethology and human aggression*. In: Brain PF, Benton D, eds. Netherlands: Sythoff and Noordhoff International Publishers 1981.
- 63 Narabayashi H, Nagai T. *Stereotaxic amygdalotomy for behavior disorders*. Arch Neurol 1963;9:1016.
- 64 Sijbesma H, Schipper J, De Kloet ER, Mos J, Van Aken H, Olivier B. *Postsynaptic 5-HT1 receptors and offensive aggression in rats: a combined behavioural and autoradiographic study with eltopazine*. Pharmacol Biochem Behav 1991;38:447-58.
- 65 Raine A, Buchsbaum M, LaCasse L. *Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography*. Biol Psychiatry 1997;42:495-508.
- 66 Virkkunen M, Linnoila M. *Brain serotonin, type II alcoholism and impulsive violence*. J Stud Alcohol 1993;11(Suppl):163-9.
- 67 Virkkunen M, Rawlings R, Tokola R. *CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers*. Arch Gen Psychiatry 1994;51:20-7.
- 68 Halperin JM, Newcorn JH, Schwartz ST, Sharma V, Siever LJ, Koda VH, et al. *Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD*. Biol Psychiatry 1997;41:682-9.
- 69 McBride PA, Tierney H, DeMeo M, Chen JS, Mann JJ. *Effects of age and gender on CNS serotonergic responsiveness in normal adults*. Biol Psychiatry 1990;27:192-6.
- 70 Verkes RJ, Van der Mast RC, Kerkhof AJ. *Platelet serotonin, monoamine oxidase activity, and (3H) paroxetine binding related to impulsive suicide attempts and borderline personality disorder*. Biol Psychiatry 1998;43:740-6.
- 71 Hermann N, Lanctor KL. *From transmitters to treatment: the pharmacotherapy of behavioural disturbances in dementia*. Can J Psychiatry 1997;42:51-64.
- 72 Fava M, Nierenberg AA, Quitkin FM, Zisook S, Pearlstein T, Stone A. *A preliminary study on the efficacy of sertraline and imipramine on anger attacks in atypical depression and dysthymia*. Psychopharmacol Bull 1997;33:101-3.
- 73 Bazire S. *Psychotropic Drug Directory*. Nr Salisbury, Wilts, Quay Books, 1997.
- 74 Pugliesi Allegra S. *Farmacologia del comportamento difensivo*. In: Nencini P, ed. *Il controllo farmacologico del comportamento*. Torino: Utet 1992, pp. 103-126.
- 75 Cutler MG, Rodgers RJ, Jackson JE. *Behavioural effects in mice of subchronic bupropion, ondansetron and tianeptine. I. Social interactions*. Pharmacol Biochem Behav 1997;56:287-93.
- 76 Feighner JP, Pambakian R, Fawler RC. *A comparison of nefazodone, imipramine and placebo in major depression*. Psychopharmacol Bull 1989;25:219-21.
- 77 Montgomery SA. *Safety of mirtazapine: a review*. Int Clin Psychopharmacol 1995;10:37-45.
- 78 Markovitz P, Wagner S. *Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorders*. Psychopharmacol Bull 1995;31:773-7.
- 79 Berszeny P, Galateo E, Valzelli L. *Fluoxetine activity on muricidal aggression induced in rats by p-chlorophenylalanine*. Aggress Behav 1983;9:333-8.
- 80 Sanchez C, Meier E. *Behavioral profiles of SSRIs in animal models of depression, anxiety and aggression. Are they all alike?* Psychopharmacology 1997;129:197-205.
- 81 Lancon C, Bernard D, Bougerol T. *Fluoxetine, akathisie et suicide*. Encephale 1997;23:218-23.
- 82 Smith WT, Londborg PD, Glaudin V, Painter JR. *Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study*. Am J Psychiatry 1998;155:1339-45.
- 83 Richards SS, Musser WS, Gershon S. *Maintenance Pharmacotherapies for Neuropsychiatric Disorders*. Philadelphia, PA: Brunner/Mazel 1999.
- 84 Constantino JN, Liberman M, Kincaid M. *Effects of serotonin reuptake inhibitors on aggressive behavior in psychiatrically hospitalized adolescents: results of an open trial*. J Child Adolesc Psychopharmacol 1997;7:31-44.
- 85 Haddad P. *Newer antidepressants and the discontinuation syndrome*. J Clin Psychiatry 1997;58:17-22.
- 86 Herrera JN, Sramek JJ, Costa JF, Roy S, Heh CW, Nguyen BN. *High potency neuroleptics and violence in schizophrenics*. J Nerv Ment Dis 1988;176:558-61.
- 87 Cheung P, Schweitzer I, Crowley KC, Yastrubetskaya O, Tuckwell V. *Aggressive behaviour and extrapyramidal side effects of neuroleptics in schizophrenia*. Int Clin Psychopharmacol 1996;11:237-40.
- 88 Dorevitch A, Katz N, Zemishlany Z, Aizenberg D, Weizman A. *Intramuscular flunitrazepam versus intramuscular haloperidol in the emergency treatment of aggressive psychotic behavior*. Am J Psychiatry 1999;156:142-4.
- 89 Beniek SA, Ownby RL, Penalver A, Dominguez RA. *A double-blind study of lorazepam vs the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation*. Pharmacotherapy 1998;18:57-62.
- 90 Pilowsky LS, Costa DC, Eli PJ, Murray RM, Verhoeff NP, Kerwin RW. *Clozapine, single photon emission tomography, and the D2 dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia*. Lancet 1992;340:199-202.
- 91 Di Muro A, Daini L, Bacci T, Maremmanni I, Castrogiovanni P. *Antidepressant therapy and aggressive behaviour in major depression*. Poster session of International Symposium on Recurrent Mood Disorders, Montecarlo 1990.
- 92 Rosenbaum JF, Fava M, Pava JA, McCarthy MK, Steingard RJ, Bouffides E. *Anger attacks in unipolar depression. Part 2: Neuroendocrine correlates and changes following fluoxetine treatment*. Am J Psychiatry 1993;150:1164-8.
- 93 Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. *Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis*. 1989;59:411-9.
- 94 Wilcox J. *Divalproex sodium in the treatment of aggressive behavior*. Ann Clin Psychiatry 1994;6:17-20.
- 95 Stein DJ, Mullen L, Islam MN. *Compulsive and impulsive symptomatology in trichotillomania*. Psychopathology 1995;28:208-13.
- 96 Kavoussi RJ, Coccaro EF. *Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder*. J Clin Psychiatry 1998;59:676-80.
- 97 Fava M, Rosenbaum JF, McCarthy M, Pava J, Steingard R, Bless E. *Anger attacks in depressed outpatients and their response to fluoxetine*. Psychopharmacol Bull 1991;27:275-9.

- ⁹⁸ Fava M, Rosenbaum JF, Pava JA, McCarthy MK, Steingard RJ, Bouffides E. *Anger attacks in unipolar depression. Part 1: Clinical correlates and response to fluoxetine treatment.* Am J Psychiatry 1993;150:1158-63.
- ⁹⁹ Fava M, Davidson K, Alpert JE, Nierenberg AA, Worthington J, O'Sullivan R. *Hostility changes following antidepressant treatment: relationship to stress and negative thinking.* J Psychiatr Res 1996;30:459-67.
- ¹⁰⁰ Syvalahti EK, Kallioniemi H, Letho H. *Citalopram in patients with unsatisfactory response to neuroleptics: an open follow-up study.* Methods Find Exp Clin Pharmacol 1994;16:49-55.
- ¹⁰¹ Vartiainen H, Tiihonen J, Putkonen A, Koponen H, Virkkunen M, Hakola P. *Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia.* Acta Psychiatr Scand 1995;91:348-51.
- ¹⁰² Allan ER, Alpert M, Sison CE, Citrome L, Laury G, Berman I. *Adjunctive nadolol in the treatment of acutely aggressive schizophrenic patients.* J Clin Psychiatry 1996;57:455-9.
- ¹⁰³ Joy CB, Adams CE, Lawrie SM. *Haloperidol versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review).* Cochrane Database Syst Rev 2001;2:CD003082.
- ¹⁰⁴ Briken P, Berner W, Noldus J. *Treatment of paraphilia and sexually aggressive impulsive behavior with the LHRH-agonist leuprolide acetate.* Nervenarzt 2000;71:380-5.
- ¹⁰⁵ Gerra G, Fertonani G, Zaimovic A, Rota-Graziosi I, Avanzini P, Caccavari R. *Hostility in heroin abusers subtypes: fluoxetine and naltrexone treatment.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1995;19:1225-37.
- ¹⁰⁶ McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. *A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders.* Arch Gen Psychiatry 1998;55:633-41.
- ¹⁰⁷ La Malfa G, Campigli M, Bertelli M, Mangiapane A, Cabras PL. *The psychopathological model of mental retardation: theoretical and therapeutic considerations.* Res Dev Disab 1997;18:407-13.
- ¹⁰⁸ Hellings J, Kelley L, Gabrielli W. *Sertraline response in adults with mental retardation and autistic disorder.* J Clin Psychiatry 1996;57:333-6.
- ¹⁰⁹ Verhoeven WM, Tuinier S. *The effect of Buspirone on challenging behaviour in mentally retarded patients: an open prospective multiple-case study.* J Intellect Disabil Res 1996;40:502-8.
- ¹¹⁰ Lott RS, Kerrick JM, Cohen SA. *Clinical and economic aspects of risperidone treatment in adults with mental retardation and behavioral disturbance.* Psychopharmacol Bull 1996;32:721-9.
- ¹¹¹ Ranen N, Lipsey J, Treisman G. *Sertraline in the treatment of severe aggressiveness in Huntington's disease.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1996;8:338-40.
- ¹¹² Tiller JW, Dakis JA, Shaw JM. *Short-term buspirone treatment in disinhibition with dementia.* Lancet 1988;2:510.
- ¹¹³ Amen DG, Stubblefield M, Carmicheal B, Thisted R. *Brain SPECT findings and aggressiveness.* Ann Clin Psychiatry 1996;8:129-37.
- ¹¹⁴ Mattes JA. *Valproic acid for nonaffective aggression in the mentally retarded.* J Nerv Ment Dis 1992;180:601-2.
- ¹¹⁵ Nyth AL, Goffries CG. *The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders: a Nordic multicenter study.* Br J Psychiatry 1990;157:894-901.
- ¹¹⁶ McElroy SL. *Recognition and treatment of DSM-IV intermittent explosive disorder.* J Clin Psychiatry 1999;60:12-6.
- ¹¹⁷ Rothenhausler HB, Kapfhammer HP. *Outcome in borderline disorders. A literature review.* Fortschr Neurol Psychiatr 1999;67:200-17.
- ¹¹⁸ Kavoussi R, Liu J, Coccaro EF. *An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression.* J Clin Psychiatry 1994;55:137-41.
- ¹¹⁹ Salzman C, Wolfson A, Schatzberg A. *Effects of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality.* J Clin Psychopharmacol 1995;15:23-9.
- ¹²⁰ Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF. *Fluoxetine trial in borderline personality disorder.* Psychopharmacol Bull 1990;26:151-4.