



## Η νευροψυχιατρική της επιθετικότητας

Scott D. Lane, Kimberly L. Kjome, F. Gerard Moeller

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Texas Health Science Center at Houston

Corresponding author:

F. Gerard Moeller

E-mail address: Frederick.g.moeller@uth.tmc.edu

doi:10.1016/j.ncl.2010.10.006

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επιθετικότητα αποτελεί σοβαρό πρόβλημα σε πολλές ομάδες νευρολογικών και ψυχιατρικών ασθενών. Μπορεί να αποτελεί σημείο υποκείμενης μη ψυχιατρικής παθολογικής διαταραχής ή σύμπτωμα ψυχιατρικής φύσης ή κατάχρησης ουσιών. Κατά τη διαχείριση ενός ασθενούς με επιθετική συμπεριφορά, οι πιο σημαντικές ενέργειες περιλαμβάνουν τη διασφάλιση της ασφάλειας του ασθενούς και του προσωπικού, ακολουθούμενη άμεσα από την αξιολόγηση και την αιτία της επιθετικότητας. Στην οξεία επιθετικότητα, μπορεί να χρειαστούν μηχανικοί τύπου περιορισμοί για βραχεία περίοδο μέχρι να γίνει η αντικειμενική εξέταση και κλινική αξιολόγηση. Η φαρμακοθεραπεία για την οξεία επιθετικότητα περιλαμβάνει κατασταλτικά φάρμακα, τα οποία έχουν ορισμένους κινδύνους και μπορεί να καταστήσουν δύσκολη τη διάγνωση. Ένας στόχος για τη φαρμακοθεραπεία στη χρόνια επιθετικότητα είναι η μείωση αυτής, χωρίς την πρόκληση σημαντικής καταστολής ή άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν και υπάρχουν αρκετές κλινικές μελέτες που δείχνουν τη δραστηριότητα διαφορετικών κατηγοριών φαρμάκων στη θεραπεία της χρόνιας επιθετικής συμπεριφοράς, αυτές είχαν μικρό μέγεθος δείγματος και κανένα από τα φάρμακα δεν ήταν εγκεκριμένο από τη Διεύθυνση Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA). Όλα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες και μια πρόσφατη οδηγία υποστηρίζει τη χρήση της φαρμακοθεραπείας για την επιθετικότητα και τη διέγερση, μόνο αφότου αποτύχουν οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις στους ασθενείς με άνοια, εξαιτίας του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών. Επομένως, μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις, όπως η μείωση του άγχους, η βελτίωση του ύπνου και η ενίσχυση της εσωτερικής δομής της μονάδας υποστήριξης, θα πρέπει να εφαρμόζονται πριν από την φαρμακοθεραπεία.

**ΛΕΞΕΙΣ - ΚΛΕΙΔΙΑ:** επιθετικότητα, φαρμακοθεραπεία, διάγνωση, νευροβιολογία



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Η** επιθετική συμπεριφορά είναι συχνή στα περισσότερα ζωικά είδη και τα επιθετικά μοτίβα συμπεριφοράς μπορεί να λειτουργούν ως προσπάθεια προσαρμογής. Στον άνθρωπο, οι ακραίες και επιμένουσες μορφές επιθετικότητας συχνά υποδηλώνουν ψυχοπαθολογία, (1) ιδίως όταν επιμένουν σε όλη τη ζωή. (2,3)

Αν και έχουν προταθεί διάφοροι ορισμοί, για τους σκοπούς αυτού του άρθρου η επιθετικότητα στον άνθρωπο θα οριστεί ως (α) η κοινωνική συμπεριφορά που περιλαμβάνει αλληλεπίδραση μεταξύ τουλάχιστον 2 ανθρώπων (β) έχει σκοπό να βλάψει άλλο πρόσωπο, το οποίο (γ) θεωρεί ανεπιθύμητη αυτή τη βλάβη και θα προσπαθούσε να την αποφύγει. (4,5)

Ο ορισμός αυτός περιλαμβάνει τις απαιτήσεις για ένταξη σε ένα κοινωνικό πλαίσιο (για παράδειγμα, λεκτική και μη λεκτική αλληλεπίδραση). Επομένως, η επιθετικότητα που στρέφεται προς τον εαυτό (όπως οι αυτοτραυματισμοί ή η αυτοκτονία) βρίσκονται πέρα από τη σκοπιά αυτού του άρθρου. Η πρόκληση και η εκδίκηση είναι γνωστό ότι αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες της επιθετικότητας και απαραίτητα χρειάζεται η ένταξη τους σε ένα κοινωνικό πλαίσιο. (6)

## ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ

Σε γενικές γραμμές, τόσο στον άνθρωπο, όσο και σε άλλα είδη διαπιστώνεται ότι ορισμένες υποφλοιώδεις εγκεφαλικές περιοχές, ιδιαίτερα αυτές του μεταιχμιακού συστήματος και ειδικότερα η αμυγδαλή, που σχετίζονται με την επεξεργασία των συμβαμάτων που προκαλούν συγκινήσεις ή συναισθήματα, συμπεριλαμβανομένης της επιθετικότητας. (7) Το μεταιχμιακό σύστημα αποτελείται από αρκετά συστατικά που αλληλεπιδρούν και προβάλλουν σε περιοχές ελέγχου των συναισθημάτων του αυτόνομου και του σωματοκινητικού συστήματος. (8) Η αμυγδαλή έχει αποδειχθεί ότι διαμεσολαβεί για το φόβο, τις αμυντικές αντιδράσεις, τη συναισθηματική μάθηση και τα κίνητρα. (7) Η αμυγδαλή και ο υποθάλαμος αλληλεπιδρούν κατά τα συναισθήματα του θυμού και του φόβου. (9) Οι ασθενείς με βλάβη στην αμυγδαλή παρουσιάζουν διαταραχή στην αναγνώριση των φοβισμένων εκφράσεων του προσώπου, (10) ενώ η αμυγδαλή ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια πολλών υποδειγμάτων κοινωνικής αλληλεπίδρασης ή φόβου. (11)

Εκτός από τις υποφλοιώδεις περιοχές, με τα συναισθήματα έχουν συσχετιστεί και αρκετές φλοιώδεις περιοχές. Ο ραχιαίος – πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός (DLPFC) και ο κογχομετωπιαίος φλοιός (OFC) προσλαμβάνουν ερεθίσματα από το μεταιχμιακό σύστημα, μέσω της αμυγδαλής και άλλες έσω κροταφικές περιοχές, όπως και αισθητηριακά ερεθίσματα και επομένως μπορούν να ολοκληρώνουν τις πληροφορίες από την αισθητικότητα με συναισθηματικά σήματα. (12) Η βλάβη στο μεταιχμιακό και στον προμετωπιαίο φλοιό (PFC) επηρεάζει αρνητικά

τη γνωστική λειτουργία, τη μνήμη και το συναίσθημα. Αρκετές θεωρίες προτείνουν ότι η (1) η επεξεργασία των συναισθημάτων και της στοχευμένης συμπεριφοράς (όπως για παράδειγμα η αναζήτηση της απόλαυσης) διαμεσολαβείται πρωταρχικά από το διασυνδεδεμένο δίκτυο μεταξύ αμυγδαλής, OFC και DLPFC. Η βλάβη ή η δυσλειτουργία σε οποιοσδήποτε από τις παραπάνω περιοχές αυτού του δικτύου οδηγεί σε προβλήματα με τη ρύθμιση των συναισθημάτων και κατά συνέπεια σε δυσκολίες με την ανασταλτική και την επιθετική συμπεριφορά. (14)

Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι το δίκτυο μεταιχμιακού – ραχιαιοπλάγιου-προμετωπιαίου φλοιού και κογχομετωπιαίου φλοιού ευοδώνει την ενεργοποίηση και την αναστολή της επιθετικής συμπεριφοράς. Οι ασθενείς με εγκεφαλικές βλάβες στον OFC παρουσιάζουν υψηλότερη βαθμολογία επιθετικότητας και βίας σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες και με ασθενείς που έχουν βλάβες σε άλλες εγκεφαλικές περιοχές. (15) Μετά από βλάβη του μετωπιαίου λοβού, ιδίως όταν αυτή αφορά τον κοιλιακό – έσω προμετωπιαίο φλοιό, οι ασθενείς που εμφάνιζαν κοινωνιοπαθητική συμπεριφορά παρουσίαζαν μειωμένες απαντήσεις αγωγιμότητας του δέρματος σε οπτικά ερεθίσματα με συγκινησιακό περιεχόμενο, απαντήσεις που διαμεσολαβούνται από το αυτόνομο κεντρικό σύστημα. Οι ασθενείς με νόσο του Alzheimer που εμφάνιζαν προβλήματα άρσης αναστολών της συμπεριφοράς παρουσίασαν μειώσεις στη μεταβολική δραστηριότητα του OFC, του DLPFC και της πρόσθιας μοίρας της έλικας του προσαγωγίου, μείωση η οποία δεν υπήρχε σε ασθενείς με νόσο Alzheimer αλλά χωρίς τέτοια προβλήματα. (16) Στους ασθενείς με οργανικά ψυχοσύνδρομα και βίαιη συμπεριφορά, διαπιστώθηκαν βλάβες στην περιοχή της αμυγδαλής και του ιπποκάμπου, στα πλαίσια απεικονιστικών εξετάσεων, οι οποίες δεν υπήρχαν σε οργανικούς ασθενείς που δεν εμφάνιζαν βίαιη συμπεριφορά. (17) Οι παραπάνω μελέτες συμπεραίνουν ότι η εκτεταμένη βλάβη στην αμυγδαλή (σε αντίθεση με τις εστιασμένες χειρουργικές προκλητές βλάβες) οδηγεί σε άρση αναστολών της συμπεριφοράς και σε βίαιη συμπεριφορά.

Μια σύνδεση μεταξύ νευροψυχιατρικών ανωμαλιών και βίαιης εγκληματικής συμπεριφοράς έχει επίσης σημειωθεί, ως προς το ότι η βλάβη στον κογχομετωπιαίο λοβό συνδέεται ειδικά με επιθετικότητα, ενώ η εστιασμένη δυσλειτουργία του μετωπιαίου λοβού συσχετίζεται με διαταραχή ρύθμισης της επιθετικότητας και αυξημένο κίνδυνος βίας». (18) Κατά παρόμοιο τρόπο, στα πλαίσια της νευροβιολογίας των διαταραχών προσωπικότητας, η παρορμητική επιθετικότητα χαρακτηρίζεται από ανώμαλη λειτουργία στην αμυγδαλή, στον OFC, στον DLPFC και στην πρόσθια έλικα του προσαγωγίου (ACC). (19) Οι ψυχιατρικοί ασθενείς με ιστορικό επαναλαμβανόμενης άσκοπης βίαιης συμπεριφοράς παρουσίαζαν μικρότερη μεταβολική δραστηριότητα ηρεμίας στον κροταφικό και προμετωπιαίο λοβό σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες. (20) Υπάρχει μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση



μεταξύ του ιστορικού δυσκολιών εκ παρορμητικής επιθετικότητας κατά τη διάρκεια της ζωής και της περιοχικής μεταβολικής δραστηριότητας στον OFC.(21) Οι ασθενείς που διέπραξαν μη προσχεδιασμένους παρορμητικούς φόνους διαπιστώθηκε ότι εμφάνιζαν μικρότερη μεταβολική δραστηριότητα στον PFC και υψηλότερη υποφλοιώδη μεταβολική δραστηριότητα (όπως στην αμυγδαλή και στον ιππόκαμπο) σε σύγκριση με μάρτυρες.(22) Οι ασθενείς με διαταραχή προσωπικότητας, σύμφωνα με τα κριτήρια της έκδοσης IV του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου (DSM-IV), οι οποίοι εμφανίζουν σημαντική παρορμητική επιθετικότητα έδειξαν παρουσία απουσία ενεργοποίησης στον OFC και στον ACC ως απάντηση στον αγωνιστή σεροτονίνης m-CPP.(23) Τα άτομα με εγκληματικό ιστορικό οικογενειακής βίας που επίσης πληρούσαν τα κριτήρια εξάρτησης από αλκοόλ εμφάνιζαν μικρότερη μεταβολική δραστηριότητα στον υποθάλαμο, στο θάλαμο και στον OFC, σε σύγκριση με μη βίαιους αλκοολικούς και με υγιείς μάρτυρες.(24) Οι νευροαπεικονιστικές μελέτες με πειραματική πρόκληση θυμού στους ανθρώπους έδειξαν αυξημένη ενεργοποίηση στον DLPFC.(25) Σε άλλα πρωτεύοντα εκτός του ανθρώπου, οι βλάβες στον OFC και στον DLPFC προκαλούν συμπεριφορά αυξημένης επιθετικότητας.(26) Το εγκεφαλικό νευρωνικό κύκλωμα που αποτελεί το υπόστρωμα της επιθετικής συμπεριφοράς φαίνεται εκτεταμένο και σύνθετο. Οι μελέτες στον άνθρωπο υποδηλώνουν ότι η συμπεριφορά αυξημένης επιθετικότητας μπορεί να συσχετίζεται με μειωμένη λειτουργικότητα στις κοχχομετωπιαίες και ραχιαιοπλάγιες προμετωπιαίες φλοιώδεις περιοχές και με αυξημένη λειτουργικότητα στις περιοχές του έσω κροταφικού λοβού (ιδίως στην αμυγδαλή). Η σχετική ισορροπία δραστηριότητας μεταξύ των παραπάνω περιοχών μπορεί να είναι σημαντική ως προς την προδιάθεση σε βία και σε ανώμαλη επεξεργασία των συναισθηματικών ερεθισμάτων.(18)

### ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ

Έχουν αναφερθεί ιατρικές νομικές υποθέσεις στις οποίες η επιληψία χρησιμοποιήθηκε ως επιχείρημα της υπεράσπισης σε περιπτώσεις κατηγορίας για βίαιη συμπεριφορά. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες παρέχουν ενδείξεις ότι οι πράξεις επιθετικότητας κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων είναι απλές και όχι επίμονες. Δεν είναι προσχεδιασμένες ούτε με οργανωμένο τρόπο ενώ επίσης δεν είναι στοχευμένες ή κατευθυνόμενες. Όταν η επιθετικότητα εμφανίζεται στα πλαίσια μιας επιληπτικής κρίσης, η έναρξη είναι συνήθως αιφνίδια, η διάρκεια μικρή και η πράξη γενικά αφορά απάντηση στον περιορισμό στο έδαφος ή μπορεί να είναι μέρος μιας κίνησης άμυνας. Η επιθετικότητα που σχετίζεται με τις επιληπτικές κρίσεις συνήθως είναι μέρος ενός αυτοματισμού που χαρακτηριστικά δεν παρουσιάζει επιμονή ή έχει κατακερματισμένο χαρακτήρα

Προκειμένου να κατανοηθεί καλύτερα η σχέση μεταξύ επιθετικότητας και επιληψίας, επιλέχθηκαν 19 ασθενείς από 16 προγράμματα επιληψίας, στα πλαίσια μιας παγκό-

σμιας μελέτης, οι οποίοι θεωρήθηκε ότι εμφάνιζαν επιθετική συμπεριφορά κατά τη διάρκεια της κρίσης. Αυτό το δείγμα επιλέχθηκε από μια ομάδα συνολικά 5.400 ασθενών. Αναλύθηκαν τα συμβάματα του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος σε συνδυασμό με καταγραφή εικόνας. Μετά την ανασκόπηση των κλινικών χαρακτηριστικών και των συσχετίσεων με τις εκφορτίσεις στο ΗΕΓ, η ερευνητική ομάδα έκανε συστάσεις ώστε να κατευθύνει τον προσδιορισμό του αιτίου της επιθετικότητας σε ασθενείς με επιληψία. (28): (α) Η διάγνωση της επιληψίας θα πρέπει να έχει τεθεί από νευρολόγο με ειδική εκπαίδευση στην επιληψία. (β) Η παρουσία επιληπτικών αυτοματισμών θα πρέπει να τεκμηριώνεται από το ιστορικό, από παρακολούθηση μέσω κλειστού κυκλώματος τηλεόρασης και διά βιοηλεκτρίας μέσω ΗΕΓ. (γ) Η παρουσία επιθετικότητας κατά τη διάρκεια επιληπτικών αυτοματισμών θα πρέπει να επικυρώνεται από την καταγραφή της εικόνας των κρίσεων και να συσχετίζεται με επιληπτικόμορφες εκφορτίσεις στο ΗΕΓ. (δ) Η επιθετικότητα ή τα βίαια επεισόδια θα πρέπει να χαρακτηρίζουν τις συνήθεις κρίσεις του ασθενούς, σημείο στο οποίο (ε) θα πρέπει να γίνει μια κλινική εκτίμηση κρίση από το νευρολόγο ο οποίος θα πρέπει να διατυπώσει την άποψη του για το κατά πόσον η πράξη ή το έγκλημα αποτελούσαν μέρος των επιληπτικών κρίσεων.(28)

Το πλήρες ιστορικό, συμπεριλαμβανομένων των κλινικών χαρακτηριστικών, των ιατρικών ή ψυχιατρικών συνοσπρών καταστάσεων, του κοινωνικού ιστορικού και άλλων συνοδών παραγόντων και περιστάσεων, είναι ουσιώδη στοιχεία για τη διάγνωση και πριν την απόφαση για την αναγκαία θεραπεία.

### ΑΝΟΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ

Οι ασθενείς με άνοια μπορεί να εμφανίσουν επιθετικότητα και / ή διεγερτικότητα. Τα συμπτώματα μπορεί να προκληθούν από οξεία συγχυτικοδιεγερτική κατάσταση (delirium) και / ή από τη φύση και σοβαρότητα της υποκείμενης εκφυλιστικής ή δομικής βλάβης. Ο προσδιορισμός και η θεραπεία της υποκείμενης αιτίας είναι κεντρικά στοιχεία για τη βελτιστοποίηση της έκβασης. Όπως αναφέρουν οι Ballard και συνεργάτες, (29) η επιθετικότητα και η διεγερτικότητα είναι συχνά συμπτώματα στους ασθενείς με άνοια και προκαλούν δυσφορία στα μέλη της οικογένειας, ενώ μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική νοσηρότητα. Σε μια αναδρομική ανασκόπηση (30) ασθενών με διάγνωση νόσου του Alzheimer, τα συμπτώματα κατατάχθηκαν σε 3 ομάδες, συμπεριλαμβάνοντας την επιθετικότητα, τα συμπτώματα από τη διάθεση και τα ψυχωτικά συμπτώματα. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η επιθετικότητα εμφανιζόταν κατά το πρώτο έτος μετά τη διάγνωση, τα ψυχωτικά συμπτώματα κατά το χρόνο της διάγνωσης, ενώ τα συμπτώματα διάθεσης προηγούνταν της διάγνωσης κατά μέσο όρο κατά 2 έτη. Μια πλήρης προσέγγιση σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να περιλαμβάνει το βασικό έλεγχο της γνωστικής λειτουργίας, διότι μπορεί να οδηγήσει σε μια πρώιμη ακριβή διάγνωση, κάτι που φυσικά έχει σημαντικά πλεονεκτήματα.



## ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

### Διαλείπουσα διαταραχή εκρηκτικού τύπου

Η αναθεωρημένη έκδοση του DSM-IV παρέχει τα εξής διαγνωστικά κριτήρια για την «διαλείπουσα διαταραχή εκρηκτικού τύπου» [intermittent explosive disorder: IED] «Α. Μερικά διακριτά επεισόδια αποτυχίας αντίστασης σε επιθετικές παρορμήσεις που οδηγούν σε σοβαρές επιθετικές πράξεις ή σε καταστροφή ιδιοκτησίας. Β. Ο βαθμός επιθετικότητας που εκφράζεται κατά τη διάρκεια των επεισοδίων είναι σαφώς δυσανάλογος οποιουδήποτε προηγθέντος ψυχοκοινωνικού παράγοντα καταπόνησης. Γ. Τα επιθετικά επεισόδια δεν μπορούν να αποδοθούν καλύτερα σε μια άλλη ψυχική διαταραχή και δεν οφείλονται στην άμεση δράση κάποιας ουσίας επί της φυσιολογίας του εγκεφάλου (όπως ένα φάρμακο κατάχρησης ή ένα συνταγογραφούμενο φάρμακο), ούτε σε κάποια γενική παθολογική κατάσταση (για παράδειγμα, κρανιοεγκεφαλική κάκωση, νόσος του Alzheimer)». Σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια, η επιθετικότητα είναι το βασικό χαρακτηριστικό για τη διάγνωση.(31) Ένα πρόσθετο χαρακτηριστικό είναι ότι αποτελεί διάγνωση αποκλεισμού. Εάν η επιθετικότητα θεωρηθεί ότι μπορεί να αποδοθεί καλύτερα σε άλλη ψυχιατρική ή μη ψυχιατρική νοσηρή κατάσταση, τότε δεν μπορεί να τεθεί η διάγνωση της IED. Ωστόσο, ο προσδιορισμός του κατά πόσον η επιθετικότητα μπορεί να αποδοθεί καλύτερα σε άλλη κατάσταση επαφίεται στον κλινικό, χωρίς να υπάρχουν κατευθύνσεις για το πώς μπορεί να γίνει αυτή η διάκριση. Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι απλή, καθώς στην περίπτωση στην οποία ο ασθενής δεν έχει ιστορικό επιθετικότητας πριν μια κρανιοεγκεφαλική βλάβη και αναπτύσσει ξαφνικά επιθετικότητα μετά από αυτή, μπορεί να γίνει η παραπάνω συσχέτιση. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις η διάγνωση είναι λιγότερο ξεκάθαρη και πολλοί ασθενείς εμφανίζουν ελαφρές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις ή αναφέρουν κατάχρηση ουσιών, οπότε η αιτιακή σχέση μεταξύ των παραπάνω παραγόντων και της επιθετικότητας μπορεί να είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί. Η λήψη πληροφοριών από φίλους και από το φιλικό και οικογενειακό περιβάλλον αναφορικά με τη συσχέτιση μεταξύ επιθετικότητας και άλλων πιθανών παραγόντων, όπως οι παραπάνω, είναι κρίσιμης σημασίας για τον προσδιορισμό της αιτιακής σχέσης. Όπως και με τη γενική αξιολόγηση της επιθετικότητας, απαιτείται πλήρες ιστορικό, αντικειμενική εξέταση και νευρολογική εξέταση. Παράγοντες όπως η ταχεία έναρξη των συμπτωμάτων, η συσχέτιση με νευρολογικά ευρήματα κατά την αντικειμενική εξέταση ή τα σημεία μετωπιαίας απελευθέρωσης (που περιγράφονται παρακάτω) μπορεί να είναι λόγοι για πρόσθετο έλεγχο, όπως ο νευροψυχολογικός ή ο νευροαπεικονιστικός. Από την πλευρά της θεραπείας, το κρίσιμο ερώτημα είναι κατά πόσο η επιθετικότητα είναι κυρίως παρορμητική ή προσχεδιασμένη. Η παρορμητική επιθετικότητα έχει αποδειχθεί ότι απαντά στη θεραπεία με φάρμακα, ενώ η προσχεδιασμένη όχι.

### Επιθετικότητα και ψύχωση

Η συσχέτιση μεταξύ επιθετικότητας και ψυχωτικών διαταραχών, ιδίως σχιζοφρένειας, είναι αμφιλεγόμενη.(32) Ένας πιθανός λόγος για τα αλληλοσυγκρουόμενα δεδομένα ως προς τη σχέση μεταξύ ψύχωσης και επιθετικότητας είναι ότι το προηγούμενο ιστορικό επιθετικής συμπεριφοράς που σχετίζεται με την αντικοινωνική διαταραχή προσωπικότητας ή με την κατάχρηση ουσιών έχουν ανεξάρτητη συσχέτιση με την επιθετικότητα και επομένως χρειάζεται να ληφθούν υπόψη σε μια μελέτη που θα εξετάσει τη σχέση μεταξύ ψύχωσης και βίας. Λαμβάνοντας υπόψη τους παραπάνω παράγοντες, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η ψύχωση που συνοδεύεται από κατάθλιψη ή δυσφορία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο βίαιης συμπεριφοράς.(32)

### Επιθετικότητα και κατάχρηση ουσιών

#### Αλκοόλ

Τα επιδημιολογικά στοιχεία που συνδέουν το αλκοόλ με επιθετική συμπεριφορά είναι συντριπτικά. Η τοξίκωση από αλκοόλ, η κατάχρηση και η εξάρτηση συσχετίζονται σε υψηλό βαθμό με βίαιη εγκληματική συμπεριφορά.(33,34) Ένα ουσιώδες ποσοστό αυτών των εγκλημάτων είναι βίαιης φύσης. Το αλκοόλ μπορεί να συμμετέχει στο 40 έως 50% του συνόλου των βίαιων εγκλημάτων, συμπεριλαμβανομένων των αυτοκτονιών ή των αποπειρών για αυτοκτονία.(36) Το μοτίβο αυτό υπάρχει στους έφηβους και στους νέους ενήλικες.(37) Υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας αιθανόλης που καταναλώθηκε και της συχνότητας μιας ποικιλίας βίαιων πράξεων, που περιλαμβάνουν και τη σεξουαλική επίθεση, την παιδική κακοποίηση ή την ανθρωποκτονία.(38) Τα άτομα που συμμετέχουν σε επιθετική συμπεριφορά αναφέρουν μεγαλύτερη κατανάλωση αιθανόλης σε σχέση με τα άτομα χωρίς τέτοιο ιστορικό.(39) Επιπρόσθετα, η κατανάλωση αλκοόλ είναι μεγαλύτερη σε άτομα με περισσότερες πιθανότητες διάπραξης βίαιων εγκλημάτων, όπως αυτά με αντικοινωνική διαταραχή προσωπικότητας.(1)

Υπάρχει εκτεταμένη βιβλιογραφία που αφορά τη δράση του αλκοόλ επί της επιθετικότητας. (40,41) Πολλές ανασκοπήσεις έχουν συμπεράνει με συνέπεια ότι το αλκοόλ αυξάνει τις επιθετικές απαντήσεις.(38,41) Περισσότερο από οποιοδήποτε άλλο φάρμακο, η αιθανόλη είναι γνωστό ότι αυξάνει την πιθανότητα επιθετικής δράσης, σε εργαστηριακές συνθήκες.(41)

#### Άλλα φάρμακα κατάχρησης

Στην ιστορία, πολλές βενζοδιαζεπίνες έχουν χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση της επιθετικότητας σε ψυχιατρικούς πληθυσμούς ασθενών.(42) Ωστόσο, προηγούμενες αναφορές έχουν σημειώσει μια συσχέτιση μεταξύ της χρήσης βενζοδιαζεπινών και επιθετικής / βίαιης συμπεριφοράς.(43) Προηγούμενες ανασκοπήσεις έχουν τεκμηριώσει τον αυξημένο κίνδυνο εγκληματικής συμπεριφοράς μετά από παρατεταμένη



χρήση, [44] καθώς και βία ή απώλεια του αυτοελέγχου σε πληθυσμούς ασθενών στους οποίους συνταγογραφούνται βενζοδιαζεπίνες. [45] Από τα εκτεταμένα δεδομένα παραμένει άγνωστο κατά πόσον οι αυξήσεις αυτές παρατηρήθηκαν κυρίως σε άτομα με ιστορικό βίαιης συμπεριφοράς ή υποκείμενη διαταραχή προσωπικότητας.

Η χρήση της ουσίας φλουνιτραζεπάμης για σκοπούς πρόκλησης ευφορίας αυξάνει τις πιθανότητες συμμετοχής σε σωματική επίθεση, σεξουαλική επίθεση ή τροχαία ατυχήματα. [46] Μια έρευνα μεταξύ χρηστών φαρμάκων στην πόλη του Μεξικού ανέφερε συσχέτιση μεταξύ κατάχρησης φλουνιτραζεπάμης και συμμετοχής σε καβγάδες, ληστείες ή βιασμούς. [47] Στις ψυχιατρδικαστικές μελέτες, οι ψυχιατρικοί ασθενείς και οι έφηβοι παραβάτες που πραγματοποιούσαν κατάχρηση φλουνιτραζεπάμης εμπλέκονταν περισσότερο συχνά σε εγκλήματα που αφορούσαν ληστεία, όπλα, φάρμακα, [48] πράξεις παρορμητικής βίας και σοβαρά βίαια εγκλήματα. [49] Επομένως, όπως συμβαίνει και με το αλκοόλ, η κατάχρηση συγκεκριμένων βενζοδιαζεπινών μπορεί να σχετίζεται με την επιθετικότητα. Αυτή η συσχέτιση μπορεί να προκαλείται από κοινούς φαρμακολογικούς μηχανισμούς δράσης στους υποδοχείς του γ-αμινοβουτυρικού οξέος, καθώς και στην ταυτόχρονη απώλεια του ελέγχου των αναστολών. Ωστόσο, εξαιτίας του ότι οι βενζοδιαζεπίνες έχει επίσης δείξει πως είναι γενικά αποτελεσματικές στη μείωση της επιθετικότητας και της επιθετικής συμπεριφοράς, φαίνεται πιθανό ότι υπάρχει μια υποομάδα ατόμων στους οποίους η βαριά χρήση ή η κατάχρηση βενζοδιαζεπινών μπορεί να ευοδώσει την επιθετική συμπεριφορά. Το ιστορικό εγκληματικής βίας και / ή διαταραχής προσωπικότητας μπορεί να είναι παράγοντας ο οποίος συνεισφέρει. Μια προηγούμενη ανασκόπηση συμπέρανε ότι υπάρχουν λίγα στοιχεία που να υποδηλώνουν πως η χρήση μαριχουάνας συσχετίζεται άμεσα με την επιθετική συμπεριφορά. [50] Ωστόσο, πιο πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι η χρήση μαριχουάνας σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα βίας, ιδίως όταν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Μελέτες έδειξαν αυξημένη πιθανότητα εγκλημάτων που αφορούν όπλα ή απόπειρας ανθρωποκτονίας σε νεαρά άτομα χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. [51] Έχει, επίσης, υπάρξει συσχέτιση μεταξύ χρήση μαριχουάνας κατά την πρώιμη εφηβεία και βίαιων εμπειριών στην όψιμη εφηβεία. [52] Η βαριά χρήση και κατάχρηση μαριχουάνας λειτουργεί προγνωστικά ως προς βίαια εγκλήματα (έναντι εγκλημάτων που αφορούν την ιδιοκτησία) σε παραβατικούς εφήβους. [53] Η βίαιη συμπεριφορά κατά την εφηβεία συσχετίστηκε με χρήση μαριχουάνας και εξάρτηση κατά την πρώιμη ενήλικη ζωή. [54] Η πολυπλοκότητα αυτής της σχέσης δεν μπορεί να παραβλεφτεί. Αναπτυξιακοί παράγοντες και συντρέχουσες διαταραχές της διαγωγής ή της συμπεριφοράς αυξάνουν τη δυσκολία κατανόησης της αιτιολογικής σύνδεσης μεταξύ της χρήσης μαριχουάνας και της επιθετικότητας. Περαιτέρω πολυπλοκότητα γεννά-

ται από μελέτες, που υποδηλώνουν ότι η επιθετική συμπεριφορά μπορεί να αυξάνεται κατά τη διάρκεια περιόδων απόσυρσης από τη μαριχουάνα. [55]

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ επιθετικής συμπεριφοράς και χρήσης διεγερτικών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Η καθημερινή χρήση ουσιών σε άντρες συσχετίστηκε με βία προς τις γυναίκες συντρόφους, με τη χρήση κοκαΐνης και / ή αλκοόλ να συσχετίζεται με αυξήσεις στη σωματική επιθετικότητα. [56] Σε μελέτη [57] αναφέρθηκε ότι η βίαιη συμπεριφορά αυξανόταν κατά τη διάρκεια περιόδων κατανάλωσης κοκαΐνης και / ή κοκαΐνης- αλκοόλ και η σοβαρότητα αυτής της βίας μεταβαλλόταν όταν η χρήση κοκαΐνης μετατρεπόταν σε εξάρτηση κοκαΐνης. Η διαταραχή ρύθμισης του μεταιχμιακού συστήματος μετά τη χρόνια χρήση έχει προταθεί ως ο μηχανισμός με τον οποίο η χρήση της κοκαΐνης μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της επιθετικότητας. [58,59] Υποστηρικτικά των παραπάνω είναι τα ευρήματα άλλης μελέτης, [60] στην οποία έγινε σύγκριση με μάρτυρες των ασθενών με εξάρτηση από κοκαΐνη, όπου διαπιστώθηκε ότι η επιθετικότητα ήταν υψηλότερη σε ψυχομετρικές και εργαστηριακές μετρήσεις, ενώ διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων και της απάντησης της αυξητικής ορμόνης σε πρόκληση με βουσπιρόνη, η οποία δεν παρατηρήθηκε στους μάρτυρες. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η επιθετικότητα στους χρήστες κοκαΐνης διαμεσολαβείται κυρίως από την παρουσία αντικοινωνικής διαταραχής προσωπικότητας. Εκτός από την κοκαΐνη, μοτίβα επιθετικής συμπεριφοράς μπορεί να εμφανιστούν και με την κατάχρηση άλλων διεγερτικών του ΚΝΣ συμπεριλαμβανομένης της μεθαμφεταμίνης [62] και της 3,4-μεθυλενεδιοξυ-μεθαμφεταμίνης (MDMA ή έκσταση) / [63]

Τα επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι γενικά η παρουσία ψυχιατρικής διαταραχής αυξάνει τον κίνδυνο για βίαιη συμπεριφορά, αλλά ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται ιδιαίτερα από την παρουσία συμπτωμάτων κατάχρησης ουσιών. [64] Πιο προέχον είναι το εύρημα ότι οι συντρέχουσες διαταραχές κατάχρησης ουσιών και οι διαταραχές προσωπικότητας του άξονα II (η διαταραχή διαγωγής, η αντικοινωνική διαταραχή προσωπικότητας και η μεθοριακή διαταραχή προσωπικότητας) αυξάνουν τον κίνδυνο για βίαιη συμπεριφορά περισσότερο από αυτόν της κάθε μεμονωμένης διαταραχής. Η αύξηση μπορεί να φτάνει και στο 15:1 έως 20:1 σε σύγκριση με τα αντίστοιχα ποσοστά της κοινότητας. [64] Οι έφηβοι χρήστες φαρμάκων είχαν περισσότερες πιθανότητες συμμετοχής σε καβγάδες και επιθέσεις σε σχέση με τους μη χρήστες και ήταν περισσότερο πιθανό να αποτελέσουν θύματα βίαιης συμπεριφοράς. [65] Τουλάχιστο σε φυσικές συνθήκες, η συνολική εντύπωση από αυτά τα δεδομένα είναι ότι υπάρχουν σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των συνδυασμένων παραγόντων, που θα πρέπει να γίνουν κατανοητές, παρά μια άμεση φαρμακολογική δράση των φαρμάκων κατάχρησης.



## ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑΣ Ιστορικό και κλινική εικόνα

Η επιθετικότητα είναι εύρημα από τη συμπεριφορά που μπορεί να έχει πολλά αίτια, κάτι που καθιστά απαραίτητη τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και την αντικειμενική εξέταση προκειμένου να τεκμηριωθεί η αιτία και να προσδιοριστούν οι πιθανές θεραπείες. Μία συνεκτική προσέγγιση είναι ουσιώδης για τη βελτιστοποίηση της έκβασης και θα πρέπει να περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της προνοσηρής λειτουργικότητας, τις προγενέστερες ψυχιατρικές και παθολογικές καταστάσεις, το ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ και / ή άλλων ουσιών, τα συγχρονισμένα φάρμακα, την παρουσία ή απουσία κοινωνικής υποστήριξης και τους μηχανισμούς προσαρμογής του ασθενούς. Συγκεκριμένα ερωτήματα από το ιστορικό σχετικά με την επιθετικότητα μπορεί να βοηθήσουν στο χαρακτηρισμό της νόσου και να πληροφορήσουν το γιατρό ως προς την πιθανότητα μελλοντικών επιθετικών ενεργειών. Το δικαστικό ιστορικό (συμπεριλαμβανομένου του αριθμού και της διάρκειας καταδικαστικών αποφάσεων, του ιστορικού κακοποίησης συζύγου παιδιών, άλλων προσώπων ή ζώων) θα πρέπει να λαμβάνεται, καθώς επίσης και οι πληροφορίες σχετικά με την κατοχή και τη φορεία όπλων. Τα στοιχεία από το αναπτυξιακό ιστορικό σχετικά με το περιβάλλον της παιδικής ηλικίας, με αναπτυξιακές υστερήσεις, το δικαστικό ιστορικό κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, η διάγνωση διαταραχής διαγωγής ή εναντιωματικής διαταραχής, μπορεί να βοηθήσουν επίσης στον περαιτέρω χαρακτηρισμό της επιθετικότητας.

### Αντικειμενική εξέταση

Σε γενικές γραμμές, ο βασικός έλεγχος σχετικά με την επιθετική συμπεριφορά θα πρέπει να περιλαμβάνει την πλήρη παθολογική, νευρολογική και ψυχιατρική αξιολόγηση. Οι εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να συμπεριλάβουν γενική αίματος, βιοχημικό έλεγχο, έλεγχο του θυρεοειδούς, τοξικολογικό έλεγχο των ούρων και γενική ούρων. Επιπρόσθετα, αν και όχι συχνά, μπορεί να βοηθήσουν τα επίπεδα της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος. Οι απεικονιστικές εξετάσεις και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα μπορεί να ενδείκνυνται με βάση το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση, όπως θα περιγραφεί αργότερα.

Τα αντικειμενικά ευρήματα στα άτομα με επιθετική συμπεριφορά ψυχιατρικής αιτιολογίας γενικά δεν είναι ειδικά αλλά μπορεί να είναι χρήσιμα στην κατανόηση των υποκείμενων αιτιών της επιθετικότητας. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η διάγνωση της IED τίθεται δια αποκλεισμού μη ψυχιατρικών αιτιών επιθετικότητας. Επομένως, η διάγνωση αυτή μπορεί να τεθεί μόνο μετά την ολοκλήρωση του ελέγχου.

Τα παθολογικά ζωτικά σημεία και / ή οι οξείες μεταβολές της νοητικής κατάστασης μπορεί να υποδηλώνουν συγχυτικοδιεγερτική κατάσταση και θα πρέπει να διερευνώνται. Σε ασθενείς ιδρυμάτων χρόνιας περίθαλψης που πάσχουν από άνοια, η γενική εξέταση ούρων

και η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στον προσδιορισμό της αιτίας μιας συγχυτικοδιεγερτικής κατάστασης.

Αιφνίδιες μεταβολές της συμπεριφοράς ή των εστιακών νευρολογικών ευρημάτων υποδηλώνουν εστιασμένη εγκεφαλική παθολογία που θα πρέπει να αξιολογηθεί με CT ή MRI εγκεφάλου. Η βαθμιαία έκπτωση της νοητικής λειτουργίας ταυτόχρονα με επιθετικότητα υποδηλώνει άνοια, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη διερεύνηση για τα αίτια αυτής, συμπεριλαμβανομένης της απεικονιστικής εξέτασης, του νευροψυχολογικού ελέγχου και του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος.

Πρόσθετα ευρήματα στην αντικειμενική εξέταση μπορεί να περιλαμβάνουν σημεία προηγούμενων φυσικών μεταβολών, συμπεριλαμβανομένων σημείων επουλωμένων καταγμάτων, θλάσεων, εκδορών, πληγών από πυροβόλο όπλο ή άλλα σημεία βίας. Τα σημεία απώλειας μετωπιαίου ελέγχου μπορεί να κατευθύνουν το ιστορικό και την αξιολόγηση προς τη διάγνωση της άνοιας. Εξωτερικά σημεία εκ του κρανίου μπορεί να υποδηλώνουν τραυματικό αίτιο.

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΘΕΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η φαρμακοθεραπεία για την επιθετικότητα μπορεί να διακριθεί στη θεραπεία της οξείας και της χρόνιας φάσης. Ο στόχος για τη θεραπεία της οξείας φάσης, που γενικά περιορίζεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή εντός νοσοκομείου, είναι η εξάλειψη της επιθετικής συμπεριφοράς για λόγους ασφαλείας του ασθενούς και του προσωπικού. Στη φαρμακοθεραπεία της οξείας επιθετικότητας είναι αποδεκτή η καταστολή και μπορεί και να είναι ακριβώς το ζητούμενο, αν και στα πλαίσια αντιμετώπισης της χρόνιας επιθετικότητας μπορεί να λογαριάζεται ως μη αποδεκτή ανεπιθύμητη ενέργεια. Λαμβανομένων υπόψη των παραπάνω, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την οξεία επιθετικότητα τείνουν να έχουν μη ειδικές δράσεις επί αυτής αλλά σημαντική κατασταλτική δράση. Μια συνήθης πρακτική είναι η χρήση ενέσιμων βενζοδιαζεπινών και αντιψυχωτικών φαρμάκων, μεμονωμένων ή σε συνδυασμό. Σε μια πρόσφατη μετανάλυση της ομάδας Cochrane για μελέτες επί της χρήσης βενζοδιαζεπινών στη θεραπεία της οξείας επιθετικότητας, διατυπώθηκε το συμπέρασμα ότι η λοραζεπάμη μειώνει τη διέγερση μετά από 24 ώρες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και προκαλεί παρόμοια καταστολή με τα αντιψυχωτικά φάρμακα. Στη σύγκριση των βενζοδιαζεπινών σε συνδυασμό με αντιψυχωτικά φάρμακα έναντι των αντιψυχωτικών φαρμάκων μεμονωμένων, δεν υπήρξε διαφορά ως προς την ανάγκη πρόσθετης αγωγής για την επίτευξη καταστολής, αλλά στην ομάδα που έλαβε μόνο αντιψυχωτικά παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων.(66) Το εύρημα ότι οι ασθενείς που έλαβαν μόνο αντιψυχωτικά φάρμακα εμφάνιζαν υψηλότερα εξωπυραμιδικά σημεία είναι συνεπές και με τα ευρήματα άλλης μελέτης,(67) που έδειξε ότι σε μια ομάδα 316 ασθενών οι οποίοι έλαβαν ενδομυϊκή θεραπεία για καταστολή της επιθετικότητας, οι



ασθενείς που έλαβαν μόνο αλοπεριδόλη εμφάνιζαν περισσότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα σε σχέση με όσους έλαβαν αλοπεριδόλη μαζί με προμεθαζίνη.

Τα αντιψυχωτικά φάρμακα ποικίλουν ως προς το δυναμικό πρόκλησης εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και ως προς τον ανταγωνισμό τους για τους υποδοχείς ντοπαμίνης και ως προς τη συγγένειά τους για άλλους υποδοχείς, όπως είναι οι μουσκαρινικοί χολινεργικοί υποδοχείς. Τα αντιψυχωτικά φάρμακα χαμηλής ισχύος γενικότερα παρουσιάζουν λιγότερες εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τα αντιψυχωτικά υψηλής ισχύος. Υπάρχουν σωρευόμενα στοιχεία που δείχνουν ότι τα αντιψυχωτικά νέας γενιάς εκτός της κλοζαπίνης δεν οδηγούν σε σημαντική μείωση των εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών με τρόπο που καθορίζεται από παράγοντες άλλους εκτός από την ισχύ τους και την εν γένει αντιχολινεργική δράση τους.(68) Ωστόσο, είναι λίγες οι ελεγχόμενες μελέτες που έκαναν σύγκριση των αντιψυχωτικών παλιάς και νέας γενιάς ως προς την οξεία επιθετικότητα.

#### **Φαρμακοθεραπεία της χρόνιας επιθετικότητας**

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο στόχος της φαρμακοθεραπείας εδώ είναι η εξάλειψη ή η μείωση της επιθετικότητας χωρίς την πρόκληση γενικά καταστολής ή άλλων μη ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν και υπάρχει μεγάλος αριθμός αναφορών περιστατικού και μελετών ανοικτού τύπου για διάφορα φάρμακα στα πλαίσια της επιθετικότητας,(69) είναι ελάχιστες οι διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για τη χρόνια επιθετική συμπεριφορά. Εξαιτίας του ότι υπάρχει ουσιαστική δράση εικονικού φαρμάκου κατά τη θεραπεία της επιθετικότητας (παρόμοια με σχεδόν όλες τις άλλες ψυχιατρικές και παθολογικές διαταραχές), είναι δύσκολη η αξιολόγηση της δραστηριότητας της φαρμακοθεραπείας από μελέτες ανοικτού τύπου και αναφορές περιστατικών, που θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με σκεπτικισμό. Οι συνθετέστερα χρησιμοποιούμενες κατηγορίες φαρμάκων για τη χρόνια θεραπεία της επιθετικότητας συζητούνται αργότερα, μαζί και με τα στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση αυτών των φαρμάκων με αυτή την ένδειξη καθώς και τα πιθανά μειονεκτήματα.

#### **ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Όπως περιγράφηκε παραπάνω, τα αντιψυχωτικά χρησιμοποιούνται μόνο ή σε συνδυασμό με βενζοδιαζεπίνες ή προμεθαζίνη ως ρουτίνα στη θεραπεία της οξείας φάσης της επιθετικότητας. Ωστόσο, για τη θεραπεία της χρόνιας επιθετικής συμπεριφοράς, όπου η καταστολή δεν είναι αποδεκτή ανεπιθύμητη ενέργεια, είναι λίγα τα στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση των αντιψυχωτικών πρώτης γενιάς. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα δεδομένα που υποστηρίζουν μια ειδική δράση κατά της επιθετικότητας για τουλάχιστον ορισμένα από τα αντιψυχωτικά φάρμακα δεύτερης γενιάς.

Σε παιδιά με νοητική στέρηση και αυτισμό, όπως και

σε ενήλικες με άνοια, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν μια ειδική δράση κατά της επιθετικότητας ως χωριστό χαρακτηριστικό της κατασταλτικής δράσης της ρισπεριδόνης, τουλάχιστον όταν αυτή χορηγείται σε χαμηλές δόσεις. (29) Σε μια μετανάλυση του 2006,(70) το συμπέρασμα ήταν ότι η ρισπεριδόνη σε δόση 1 έως 2 mg ημερησίως οδηγεί σε σημαντική βελτίωση της επιθετικότητας στους ασθενείς με άνοια. Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ρισπεριδόνη μπορεί να μειώνει την επιθετικότητα σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τα αντιψυχωτικά φάρμακα πρώτης γενιάς.(71) Τα κύρια μειονεκτήματα της ρισπεριδόνης σχετίζονται με τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα, την ορθοστατική υπόταση και την καταστολή. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, υπάρχουν όλο και περισσότερα στοιχεία που δείχνουν ότι τα νέας γενιάς αντιψυχωτικά δεν εμφανίζουν λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα σε σχέση με τα αντιψυχωτικά παλαιότερης γενιάς.(68) Επιπρόσθετα, η Διεύθυνση Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) έχει προσθέσει μια προειδοποιητική αναγραφή για τη ρισπεριδόνη και άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα αναφορικά με την αυξημένη θνησιμότητα σε ηλικιωμένους με άνοια οι οποίοι λαμβάνουν αντιψυχωτικά, θνησιμότητα που κυρίως σχετίζεται με καρδιαγγειακά ή λοιμώδη αίτια.(29) Άλλα αντιψυχωτικά δεύτερης γενιάς έχουν επίσης μελετηθεί για τη χρόνια επιθετικότητα στους ασθενείς με άνοια. Στη μετανάλυση του 2006,(70) εκτός από τη ρισπεριδόνη, η ολανζαπίνη οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της επιθετικότητας στους ασθενείς με άνοια, χορηγούμενη σε δόση 5 έως 10 mg την ημέρα. Λιγότερα δεδομένα είναι διαθέσιμα για τα άλλα αντιψυχωτικά φάρμακα δεύτερης γενιάς. Μια μελέτη της κουετιαπίνης διαπίστωσε σημαντική επιδείνωση της επιθετικότητας που πιθανόν σχετίζεται με τη δράση της κουετιαπίνης σε μουσκαρινικούς υποδοχείς ή στον παραγόμενο από τον εγκέφαλο νευροτρόπο παράγοντα,(72) ενώ μια μελέτη για την αριπιπραζόλη έδειξε βελτίωση της επιθετικότητας.(73) Παρόμοια με τα ευρήματα στους ασθενείς με άνοια, υπάρχουν ορισμένα στοιχεία από μελέτες ανοικτού τύπου και μικρής κλίμακας ως προς το ότι άλλα ψυχωτικά φάρμακα δεύτερης γενιάς μειώνουν την επιθετικότητα σε ασθενείς με διαταραχή διαγωγής. Ωστόσο, τα συμπεράσματα αυτά χρειάζεται να αναπαραχθούν σε μεγαλύτερες και ελεγχόμενες μελέτες.(74)

Η κλοζαπίνη είναι ένα αντιψυχωτικό δεύτερης γενιάς για το οποίο υπάρχουν ορισμένα πρόσθετα στοιχεία ως προς τη μείωση της επιθετικότητας ανεξάρτητα από τις κατασταλτικές δράσεις της.(75) Τα περισσότερα στοιχεία υποστηρίζουν μια ειδική δράση της κλοζαπίνης κατά της επιθετικότητας και προέρχονται από μελέτες σε ασθενείς με ψύκωση.(76) Εκτός από τα μειονεκτήματα των άλλων αντιψυχωτικών δεύτερης γενιάς, η κλοζαπίνη ενέχει επίσης τον κίνδυνο πιθανής θανατηφόρας μείωσης των λευκών αιμοσφαιρίων, γεγονός που περιορίζει τη χρήση της στους ασθενείς που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα σε άλλα φάρμακα.



## ΛΙΘΙΟ

Μια από τις παλαιότερες κλινικές μελέτες, με εικονικό φάρμακο, για τη θεραπεία της χρόνιας επιθετικότητας (77) συμπεριέλαβε 66 άρρνες καταδίκους (ηλικίας 16-24 ετών) χωρίς ιστορικό λήψης θεραπείας για ψυχιατρική διαταραχή οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με λίθιο ή εικονικό φάρμακο με διπλά τυφλό τρόπο για έως 3 μήνες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι όσοι έλαβαν λίθιο εμφάνισαν στατιστικά σημαντική μείωση της επιθετικότητας σε σύγκριση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Από το χρόνο εκείνης της μελέτης, αρκετές άλλες μελέτες έχουν εξετάσει το λίθιο ως θεραπεία για τη χρόνια επιθετικότητα, διαπιστώνοντας παρόμοια αποτελέσματα σε ποικιλία ομάδων ασθενών, συμπεριλαμβανομένων αυτών με νοητική υστέρηση και παιδιών με διαταραχή διαγωγής. (78,79) Όπως και με τα αντιεπιληπτικά (που περιγράφονται λεπτομερώς παρακάτω) υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι το λίθιο είναι πιο δραστικό σε ασθενείς που εμφανίζουν συναισθηματική ή παρορμητική επιθετικότητα, σε αντίθεση με την προσχεδιασμένη επιθετικότητα. (80) Τα κύρια μειονεκτήματα του λιθίου ως θεραπείας για τη χρόνια επιθετικότητα είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες και η ανάγκη για παρακολούθηση στο αίμα. Το λίθιο έχει στενό θεραπευτικό παράθυρο, με δυναμικό σημαντικής τοξικότητας εάν τα επίπεδά του ξεπεράσουν τα συνιστώμενα των 0,6 έως 1,2 mEq / L. Ακόμη όμως και εάν τα επίπεδα στο αίμα διατηρούνται εντός αυτού του ορίου, το λίθιο περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως τρόμο, καταστολή, ναυτία και πολυουρία. Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι οι ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση μπορεί να εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο νευροτοξικότητας, ιδίως εάν λαμβάνουν ταυτόχρονα και αντιψυχωτικά φάρμακα.

## ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ

Τα αντιεπιληπτικά είναι πιθανώς η πιο ευρέως μελετημένη κατηγορία φαρμάκων για τη θεραπεία της χρόνιας επιθετικότητας. Μια από τις πρώτες διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες αντικαταθλιπτικών για την επιθετικότητα, (82) πραγματοποίησε σύγκριση της φαινοτοΐνης με εικονικό φάρμακο σε εσώκλειστους με βίαιη συμπεριφορά. Στη μελέτη εκείνη, οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με 300mg φαινοτοΐνης την ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις. Οι εσώκλειστοι ασθενείς με παρορμητική επιθετικότητα εμφάνισαν στατιστικά σημαντική μείωση αυτής σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, αλλά δεν εμφάνισαν μεταβολή ως προς την προσχεδιασμένη επιθετικότητα. Οι ασθενείς με γνωστό ιστορικό επιληψίας αποκλείστηκαν από τη μελέτη, γεγονός που δείχνει ότι οι δράσεις του αντιεπιληπτικού αυτού στην επιθετικότητα είναι ανεξάρτητη από τη δράση του στις επιληπτικές κρίσεις. Μια δεύτερη μελέτη (83) υποστηρίζει τα προγενέστερα ευρήματα για τη μείωση της παρορμητικής επιθετικότητας στους ασθενείς που έλαβαν φαινοτοΐνη, ενώ μια άλλη μελέτη (84) έδειξε ότι η δράση της φαινοτοΐνης στην παρορμητική επιθετικότη-

τα ήταν παρόμοια με τις δράσεις του βαλπροϊκού. Η φαινοτοΐνη ήταν καλά ανεκτή στη δόση που χρησιμοποιήθηκε σε αυτές τις μελέτες και που οδήγησε σε επίπεδα αίματος κατά μέσο όρο χαμηλότερα από αυτά που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της επιληψίας.

Το βαλπροϊκό έχει επίσης μελετηθεί για την επιθετικότητα σε αρκετές κλινικές μελέτες. Από μελέτη (85) αναφέρθηκε ότι μεγάλος αριθμός παιδιών και εφήβων με διαταραχή συμπεριφοράς διασπαστικού τύπου απάντησαν στο διβαλπροϊκό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο αναφορικά με την εκρηκτική συμπεριφορά ή τη συναισθηματική αστάθεια, στα πλαίσια μια μελέτης μικρής κλίμακας. Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν σε μελέτη μικρής κλίμακας που πραγματοποιήθηκε σύγκριση του βαλπροϊκού με την φαινοτοΐνη και την καρβαμαζεπίνη. (84)

Ωστόσο, μια άλλη μελέτη μικρής κλίμακας σε ασθενείς με μονιμότερες αναπτυξιακές διαταραχές δεν διαπίστωσε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ όσων έλαβαν βαλπροϊκό και όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο. (86) Μια πολυκεντρική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη του βαλπροϊκού στην παρορμητική επιθετικότητα επίσης δεν διαπίστωσε στατιστικά σημαντική μείωση συνολικά στους ασθενείς, αλλά υπήρξε μια στατιστικά σημαντική απάντηση στην υποομάδα των ασθενών με διαταραχές προσωπικότητας της ομάδας Β. (87) Με βάση τις μέχρι σήμερα μελέτες, μια πρόσφατη ανάλυση της βάσης δεδομένων Cochrane συμπεραίνει ότι αν και υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση του διβαλπροϊκού ή του βαλπροϊκού στην επιθετικότητα, απαιτείται περαιτέρω έρευνα. (88) Μελέτες άλλων αντιεπιληπτικών έχουν επίσης αναφέρει μεικτά αποτελέσματα ως προς τη θεραπεία της επιθετικότητας. Σε μια μελέτη (89) ασθενών με διαταραχή αγωγής δε διαπιστώθηκε διαφορά απάντησης μεταξύ καρβαμαζεπίνης και εικονικό φαρμάκου, ενώ μια μικρής κλίμακας μελέτη που συνέκρινε την καρβαμαζεπίνη με το βαλπροϊκό και την φαινοτοΐνη διαπίστωσε ότι η πρώτη μειώνει την παρορμητική επιθετικότητα, αν και η έναρξη δράσης της ήταν βραδύτερη σε σχέση με αυτή των άλλων 2 φαρμάκων. (84) Παρομοίως, μια μελέτη μικρής κλίμακας σε ασθενείς με μεθριακή διαταραχή προσωπικότητας έδειξε μείωση της διαταραχής ρύθμισης του ελέγχου της συμπεριφοράς σε ασθενείς που έλαβαν καρβαμαζεπίνη, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. (90) Αν και η έρευνα είναι λιγότερο εκτεταμένη, έχουν αναφερθεί νεότερα αντιεπιληπτικά που μειώνουν την επιθετικότητα σε οξεία φάση, σύμφωνα με πειραματικά μοντέλα, αλλά και με ελεγχόμενες μελέτες. Σε πειραματικό μοντέλο της ανθρώπινης παρορμητικής επιθετικότητας, η επιθετική συμπεριφορά μειώθηκε μετά από χορήγηση κατά την οξεία φάση γκαμπαπεντίνης, (91) τιαγκαμπίνης, (92) ή τοπιραμάτης. (93) Σε μια κλινική μελέτη, η τοπιραμάτη μείωσε την επιθετικότητα όπως αυτή μετρήθηκε με το ειδικό ερωτηματολόγιο έκφρασης θυμού του Stait [Stait Trait Anger





Expression Inventory] σε ασθενείς με μεθοριακή διαταραχή προσωπικότητας.(94) Παρομοίως, η οξυκαρβαμαζεπίνη έχει αναφερθεί ότι είναι πιο δραστική στη μείωση της παρορμητικής επιθετικότητας, σύμφωνα με μια μελέτη εξωτερικών ασθενών.(95) Μερικές ελεγχόμενες μελέτες έχουν αναφέρει αρνητικά αποτελέσματα. Μια μελέτη συμπέρανε ότι η λεβετρασετάμη δεν παρουσιάζει καμία διαφορά ως προς το εικονικό φάρμακο στην αντιμετώπιση της παρορμητικής επιθετικότητας.(96)

### ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη για τη θεραπεία της επιθετικότητας, αλλά είναι ελάχιστες οι ελεγχόμενες μελέτες που έχουν δημοσιευθεί σχετικά με τη δραστηριότητά τους. Η φλουοξετίνη είναι η πιο ευρέως μελετημένη ουσία της κατηγορίας για την επιθετικότητα. Δύο μελέτες ανέφεραν μείωση του θυμού και της λεκτικής επιθετικότητας (98) σε ασθενείς με διαταραχές προσωπικότητας. Μια άλλη μελέτη για τη φλουβοξαμίνη έδειξε μείωση των μεταβολών διάθεσης στους ασθενείς με μεθοριακή διαταραχή προσωπικότητας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο αλλά χωρίς σημαντική διαφορά ως προς τη βαθμολογία επιθετικότητας.(99) Μια πιο πρόσφατη μελέτη ανέφερε ότι η σιταλοπράμη οδηγεί σε σημαντική μείωση του θυμού και του συναισθήματος εκθρότητας στους ασθενείς με υψηλή βαθμολογία σε αυτόν τον τομέα οι οποίοι κατά τα άλλα ήταν υγιείς.(100) Η ίδια μελέτη ανέφερε μείωση της επιθετικότητας αλλά αυτό παρατηρήθηκε μόνο στις γυναίκες. Υπάρχουν επίσης ορισμένα δεδομένα για τις δράσεις των SSRI στην επιθετικότητα στους ασθενείς με άνοια. Μια μελέτη σύγκρισης της σιταλοπράμης με τη ρισπεριδόνη έδειξε ότι αμφότερες οι θεραπείες μειώνουν τα συμπτώματα διέγερσης καθώς και τα ψυχωτικά συμπτώματα, αλλά η σιταλοπράμη συσχετίστηκε με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. (101) Μια άλλη μελέτη για τη σιταλοπράμη, την περφεναζίνη και το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με άνοια έδειξε ότι μόνο η σιταλοπράμη σχετίστηκε με βελτίωση της διεγερτικής επιθετικότητας.(102)

### Β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ

Αν και είναι ελάχιστες οι ελεγχόμενες μελέτες για τους β-αδρενεργικούς αποκλειστές, τα φάρμακα αυτά έχουν μελετηθεί εκτεταμένα σε ασθενείς με ιστορικό τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης. Μια πρόσφατη μετανάλυση της ομάδας Cochrane αναήτησε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την επιθετικότητα και τη διέγερση μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση και συμπεραίνει ότι τα καλύτερα κριτήρια αποτελεσματικότητας για την αντιμετώπιση αυτών υπάρχουν για τους β-αποκλειστές.(103) Ωστόσο, δεν σημειώθηκαν ορισμένα πιθανά σκοτεινά σημεία, στα οποία περιλαμβάνεται το ότι οι μελέτες των β-αποκλειστών για την επιθετικότητα στους ασθενείς με κρανιοεγκεφαλική κάκωση ήταν μικρής κλίμακας, χρησιμοποίησαν μεγαλύτερες δόσεις και δεν αξιολόγησαν τη συνολική έκβαση ούτε τη

μακροχρόνια παρακολούθηση. Οι δύο β-αποκλειστές που έχουν μελετηθεί σε ελεγχόμενες δοκιμές είναι η προπρανολόλη (104) και η πινδολόλη,(105) με καμία από τις δύο μέχρι σήμερα να έχει αποδειχθεί ανώτερη.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 4th edition. Washington, DC: APA Press; 1994.
2. Archer J. The nature of human aggression. *Int J Law Psychiatry* 2009;32(4): 202-8.
3. Moffitt TE. Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior: a developmental taxonomy. *Psychol Rev* 1993;100:674-701.
4. Baron RA, Richardson DR. Human aggression. New York: Plenum Press; 1994.
5. Cherek DR, Tcheremissine OV, Lane SD. Psychopharmacology of aggression. In: Nelson RJ, editor. *Biology of aggression*. Oxford (UK): Oxford University Press; 2006. p. 424-46.
6. Cherek DR, Steinberg JL. Psychopharmacology of aggression in humans - laboratory studies. *Aggress Behav* 1988;14(2):137.
7. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, et al. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26(3):321-52.
8. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(9):691-702.
9. Davis M. Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety? *Biol Psychiatry* 1998;44(12):1239-47.
10. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, et al. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 1994; 372(6507):669-72.
11. Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 2001;6(1):13-34.
12. Schoenbaum G, Setlow B, Saddoris MP, et al. Encoding predicted outcome and acquired value in orbitofrontal cortex during cue sampling depends upon input from basolateral amygdala. *Neuron* 2003;39(5):855-67.
13. Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;351(1346):1413-20.
14. Bechara A, Van Der Linden M. Decision-making and impulse control after frontal lobe injuries. *Curr Opin Neurol* 2005;18(6):734-9.
15. Grafman J, Schwab K, Warden D, et al. Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1996;46(5): 1231-8.
16. Kumar A, Schapiro MB, Haxby JV, et al. Cerebral metabolic and cognitive studies in dementia with frontal lobe behavioral features. *J Psychiatr Res* 1990;24(2):97-109.
17. Tonkonogy JM. Violence and temporal lobe lesion: head CT and MRI data. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:189-96.
18. Brower MC, Price BH. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(6):720-6.
19. Goodman M, New A, Siever L. Trauma, genes, and the neurobiology of personality disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1032:104-16.
20. Volkow ND, Tancredi L. Neural substrates of violent behaviour. A preliminary study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1987;151:668-73.
21. Goyer PF, Andreason PJ, Semple WE, et al. Positron-emission tomography and personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 1994;10(1):21-8.
22. Yang Y, Glenn AL, Raine A. Brain abnormalities in antisocial individuals: implications for the law. *Behav Sci Law* 2008;26(1):65-83.



23. New AS, Hazlett EA, Buchsbaum MS, et al. Blunted prefrontal cortical 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography response to meta-chlorophenylpiperazine in impulsive aggression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(7):621-9.
24. George DT, Rawlings RR, Williams WA, et al. A select group of perpetrators of domestic violence: evidence of decreased metabolism in the right hypothalamus and reduced relationships between cortical/subcortical brain structures in positron emission tomography. *Psychiatry Res* 2004;130(1):11-25.
25. Dougherty DD, Shin LM, Alpert NM, et al. Anger in healthy men: a PET study using script-driven imagery. *Biol Psychiatry* 1999;46(4):666-72.
26. Raleigh MJ, Steklis HD, Ervin FR, et al. The effects of orbitofrontal lesions on the aggressive behavior of vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops sabaeus*). *Exp Neurol* 1979;66(1):158-68.
27. Marcangelo MJ, Ovsiew F. Psychiatric aspects of epilepsy. *Psychiatr Clin North Am* 2007;30(4):781-802.
28. Delgado-Escueta AV, Mattson RH, King L, et al. The nature of aggression during epileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2002;3(6):550-6.
29. Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2009;5(5):245-55.
30. Jost BC, Grossberg GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *J Am Geriatr Soc* 1996;44(9):1078-81.
31. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR fourth edition (text revision). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2000.
32. Hodgins S. Violent behaviour among people with schizophrenia: a framework for investigations of causes, and effective treatment, and prevention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363(1503):2505-18.
33. Ensor T, Godfrey C. Modelling the interactions between alcohol, crime and the criminal justice system. *Addiction* 1993;88:477-87.
34. Lanza-Kaduce L, Bishop DM, Winner L. Risk/benefit calculations, moral evaluations, and alcohol use: exploring the alcohol-crime connection. *Crime Delinq* 1997;43:222-39.
35. Martin SE. The links between alcohol, crime and the criminal justice system: explanations, evidence and interventions. *Am J Addict* 2001;10(2):136-58.
36. Murdoch D, Pihl RO, Ross D. Alcohol and crimes of violence: present issues. *Int J Addict* 1990;25(9):1065-81.
37. Galanter M. Recent developments in alcoholism. Alcohol and violence: epidemiology, neurobiology, psychology, family issues. New York: Plenum Press; 1997.
38. Bushman BJ. Effects of alcohol on human aggression. Validity of proposed explanations. *Recent Dev Alcohol* 1997;13:227-43.
39. Collins JJ, Messerschmidt PM. Epidemiology of alcohol-related violence. *Alcohol Health Res World* 1993;17:93-100.
40. Chermack ST, Giancola PR. The relationship between alcohol and aggression: An integrated biopsychosocial conceptualization. *Clin Psychol Rev* 1997;17:621-49.
41. Giancola PR, White HR, Berman ME, et al. Diverse research on alcohol and aggression in humans: in memory of John A. Carpenter. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(2):198-208.
42. Zeller SL, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther* 2010;32(3):403-25.
43. Pihl RO, Peterson J. Drugs and aggression - correlations, crime, and some proposed mechanisms. *J Psychiatry Neurosci* 1995;20(2):141-9.
44. Bery M. Criminal behavior following drug treatment for psychiatric disorders - medicolegal and ethical issues. *CNS Drugs* 1994;2(4):301-12.
45. Bond AJ, Curran HV, Bruce MS, et al. Behavioural aggression in panic disorder after 8 weeks' treatment with alprazolam. *J Affect Disord* 1995;35(3):117-23.
46. Calhoun SR, Wesson DR, Galloway GP, et al. Abuse of flunitrazepam (Rohypnol) and other benzodiazepines in Austin and south Texas. *J Psychoactive Drugs* 1996;28(2):183-9.
47. Galvan J, Unikel C, Rodriguez EM, et al. General perspective of flunitrazepam (Rohypnol) abuse in a sample of drug users of Mexico City. *Salud Mental (Mex)* 2000;23(1):1-7.
48. Daderman AM, Edman G. Flunitrazepam abuse and personality characteristics in male forensic psychiatric patients. *Psychiatry Res* 2001;103(1):27-42.
49. Daderman AM, Lidberg L. Flunitrazepam (Rohypnol) abuse in combination with alcohol causes premeditated, grievous violence in male juvenile offenders. *J Am Acad Psychiatry Law* 1999;27(1):83-99.
50. Abel EL. The relationship between cannabis and violence: a review. *Psychol Bull* 1977;84(2):193-211.
51. Friedman AS, Glassman K, Terras A. Violent behavior as related to use of marijuana and other drugs. *J Addict Dis* 2001;20(1):49-72.
52. Brook JS, Brook DW, Rosen Z, et al. Earlier marijuana use and later problem behavior in Colombian youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(4):485-92.
53. Simonds JF, Kashani J. Specific drug use and violence in delinquent boys. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1980;7(3-4):305-22.
54. Poulton R. Cannabis use in young New Zealanders. *N Z Med J* 1997;110(1048): 279.
55. Hoaken PNS, Stewart SH. Drugs of abuse and the elicitation of human aggressive behavior. *Addict Behav* 2003;28(9):1533-54.
56. Fals-Stewart W, Golden J, Schumacher JA. Intimate partner violence and substance use: a longitudinal day-to-day examination. *Addict Behav* 2003; 28(9):1555-74.
57. Denison ME, Paredes A, Booth JB. Alcohol and cocaine interactions and aggressive behaviors. *Recent Dev Alcohol* 1997;13:283-303.
58. Davis WM. Psychopharmacologic violence associated with cocaine abuse: kindling of a limbic dyscontrol syndrome? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996;20(8):1273-300.
59. Miller NS, Gold MS, Mahler JC. Violent behaviors associated with cocaine use: possible pharmacological mechanisms. *Int J Addict* 1991;26(10):1077-88.
60. Moeller FG, Steinberg JL, Petty F, et al. Serotonin and impulsive/aggressive behavior in cocaine-dependent subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18(6):1027-35.
61. Moeller FG, Dougherty DM, Rustin T, et al. Antisocial personality disorder and aggression in recently abstinent cocaine dependent subjects. *Drug Alcohol Depend* 1997;44(2-3):175-82.
62. Darke S, Torok M, Kaye S, et al. Comparative rates of violent crime among regular methamphetamine and opioid users: offending and victimization. *Addiction* 2010;105(5):916-9.
63. Bond AJ, Verheyden SL, Wingrove J, et al. Angry cognitive bias, trait aggression and impulsivity in substance users. *Psychopharmacology* 2004;171(3):331-9.
64. Steadman HJ, Mulvey EP, Monahan J, et al. Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(5):393-401.
65. Kingery PM, Pruitt BE, Hurley RS. Violence and illegal drug use among adolescents: evidence from the U.S. National Adolescent Student Health Survey. *Int J Addict* 1992;27(12):1445-64.
66. Gillies D, Beck A, McCloud A, et al. Benzodiazepines alone or in combination with antipsychotic drugs for acute psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003079.
67. Huf G, Coutinho ES, Adams CE. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in Brazil: pragmatic randomised controlled



- trial of intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ* 2007; 335(7625):869.
68. Miller DD, Caroff SN, Davis SM, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 2008;193(4):279-88.
  69. 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(Pt 6):502-8.
  70. Ballard C, Howard R. Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(6):492-500.
  71. Aleman A, Kahn RS. Effects of the atypical antipsychotic risperidone on hostility and aggression in schizophrenia: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11(4):289-93.
  72. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005;330(7496):874.
  73. De Deyn P, Jeste DV, Swanink R, et al. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(5):463-7.
  74. Findling RL. Atypical antipsychotic treatment of disruptive behavior disorders in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2008;69(Suppl 4):9-14.
  75. Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *Psychiatr Clin North Am* 1997;20(2):427-51.
  76. Buckley P, Bartell J, Donenwirth K, et al. Violence and schizophrenia: clozapine as a specific antiaggressive agent. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1995;23(4): 607-11.
  77. Sheard MH, Marini JL, Bridges CI, et al. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry* 1976;133(12):1409-13.
  78. Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, et al. A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(7):649-54.
  79. Craft M, Ismail IA, Krishnamurti D, et al. Lithium in the treatment of aggression in mentally handicapped patients. A double-blind trial. *Br J Psychiatry* 1987;150: 685-9.
  80. Malone RP, Bennett DS, Luebbert JF, et al. Aggression classification and treatment response. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(1):41-5.
  81. Glenn MB, Wroblewski B, Parziale J, et al. Lithium carbonate for aggressive behavior or affective instability in ten brain-injured patients. *Am J Phys Med Rehabil* 1989;68(5):221-6.
  82. Barratt ES, Stanford MS, Felthous AR, et al. The effects of phenytoin on impulsive and premeditated aggression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(5):341-9.
  83. Stanford MS, Houston RJ, Mathias CW, et al. A double-blind placebo-controlled crossover study of phenytoin in individuals with impulsive aggression. *Psychiatry Res* 2001;103(2-3):193-203.
  84. Stanford MS, Helfritz LE, Conklin SM, et al. A comparison of anticonvulsants in the treatment of impulsive aggression. *Exp Clin Psychopharmacol* 2005;13(1): 72-7.
  85. Donovan SJ, Stewart JW, Nunes EV, et al. Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double-blind, placebo-controlled crossover design. *Am J Psychiatry* 2000;157(5):818-20.
  86. Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, et al. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15(4):682-92.
  87. Hollander E, Tracy KA, Swann AC, et al. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003;28(6):1186-97.
  88. Huband N, Ferriter M, Nathan R, et al. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2:CD003499.
  89. Cueva JE, Overall JE, Small AM, et al. Carbamazepine in aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(4):480-90.
  90. Gardner DL, Cowdry RW. Positive effects of carbamazepine on behavioral dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143(4): 519-22.
  91. Cherek DR, Tcheremissine OV, Lane SD, et al. Acute effects of gabapentin on laboratory measures of aggressive and escape responses of adult parolees with and without a history of conduct disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;171(4):405-12.
  92. Lieving LM, Cherek DR, Lane SD, et al. Effects of acute tiagabine administration on aggressive responses of adult male parolees. *J Psychopharmacol* 2008;22(2):144-52.
  93. Lane SD, Gowin JL, Green CE, et al. Acute topiramate differentially affects human aggressive responding at low vs. moderate doses in subjects with histories of substance abuse and antisocial behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;92(2):357-62.
  94. Nickel MK, Nickel C, Kaplan P, et al. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;57(5):495-9.
  95. Mattes JA. Oxcarbazepine in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(6):575-9.
  96. Mattes JA. Levetiracetam in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008;69(2):310-5.
  97. Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A, et al. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(1):23-9.
  98. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(12):1081-8.
  99. Rinne T, van den Brink W, Wouters L, et al. SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159(12):2048-54.
  100. Kamarck TW, Haskett RF, Muldoon M, et al. Citalopram intervention for hostility: results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2009;77(1):174-88.
  101. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15(11):942-52.
  102. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002;159(3):460-5.
  103. Fleminger S, Greenwood RJ, Oliver DL. Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003299.
  104. Brooke MM, Patterson DR, Questad KA, et al. The treatment of agitation during initial hospitalization after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73(10):917-21.
  105. Greendyke RM, Kanter DR. Therapeutic effects of pindolol on behavioral disturbances associated with organic brain disease: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1986;47(8):423-6.
  106. Salzman C, Jeste DV, Meyer RE, et al. Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(6):889-98.