

## **Neurochemia impulsywności i agresji**

### **Neurochemistry of impulsiveness and aggression**

Jerzy Vetulani

Instytut Farmakologii PAN i MWS w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. K. Wędzony

#### **Summary**

Aggression is the most frequent social reaction among animals and men, and plays an important role in survival of the fittest. The change of social conditions in the course of development of human civilisation rendered some forms of aggression counter-adaptive, but the neurobiological mechanism of expression of aggression have not fundamentally changed in the last stages of human evolution. The two different kinds of aggression: emotional, serving mainly as a threat, and rational, predatory, serving for the attainment of goal in the most effective way, have different anatomical and neurobiological background and reciprocally inhibit each other. Aggression is modulated by several neurotransmitter and hormonal systems, of which the key role is seemingly played by testosterone, a hormone involved in domination behaviour, and serotonin, whose deficit results in increased impulsiveness.

**Słowa kluczowe:** agresja, testosteron, serotonina, impulsywność

**Keywords:** aggression, testosterone, serotonin, impulsiveness

Ewolucja jest napędzana walką o byt, nie więc dziwnego, że zachowania agresywne są najczęstszymi reakcjami społecznymi wśród ludzi i zwierząt. Agresja jest pojęciem bardzo szerokim, obejmującym różne typy zachowań, które ogólnie charakteryzuje to, że są intencjonalne i zmierzają do wyrządzenia szkody celowi agresji, chociaż jej wyrządzenie nie musi być celem, ale tylko środkiem do realizacji innego celu (na przykład zabicie zwierzęcia na pokarm). Agresja ludzka, agresywne zachowanie antyspołeczne, jest zjawiskiem złożonym. DSM-4 definiuje je jako zachowanie, które „wskazuje na obojętność wobec cudzej osoby lub mienia, takie jak zachowania przestępcze, nieuczciwość lub nadużycie” [1]. Formy agresji międzyludzkiej, która nas szczególnie będzie tu interesować, a którą można za Moyerem [2] zdefiniować jako „jawne zachowanie z zamiarem wyrządzenia szkody lub innej przykrości drugiej osobie”, są bardzo różnorodne, począwszy od obrazy słownej, a skończywszy na pełnej przemocy fizycznej, przy czym przemoc (violence) została zdefiniowana jako użycie siły fizycznej w celu naruszenia integralności, uszkodzenia ciała lub wymuszenia określonego zachowania.

Te skrajne formy agresywności występują często u osób charakteryzujących się impulsywnością, czyli skłonnością do inicjowania działań, które później nie mogą być zahamowane lub zmienione, nawet jeżeli ich skutki mogą być niepożądane lub nieprzyjemne [3]. Pewien poziom agresywności jest korzystny w walce o byt, stąd zachowania agresywne są zachowaniami nagradzanymi i sprawiają przyjemność agresorowi. W miarę rozwoju społeczeństw ludzkich agresja straciła wiele ze swego znaczenia przystosowawczego i stała się czynnikiem destruktywnym, ale za rozwojem cywilizacji nie nadążają zmiany w mózgu, zwłaszcza w układzie limbicznym, odpowiedzialnym między innymi za zachowania agresywne. Ostatnio coraz częściej słyszymy o bezsensownych aktach impulsywnej agresji na skalę masową, przybierającą postać masakry bezbronnych ofiar, żeby wspomnieć tylko o Andersie Breiviku na pikniku na wyspie Utoya, Jamesie Holmsie w kinie w Denver i Adamie Lanzy w szkole w Newtown. Patrząc z perspektywy historii musimy jednak powiedzieć, że obecnie nie jest tak źle – o ile jeszcze wiek XIII–XVIII w Europie to okres często masowych egzekucji przez spalenie na stosie czy nabicie na pal, a XIX to wiek publicznych egzekucji, dziesiątkowania buntowników, lekkiego szafowania karą główną i rutynowego torturowania, to dziś w większości państw wprowadzono (za 8 poprawką Konstytucji USA) zakaz stosowania tortur czy kar okrutnych, a coraz rzadziej prawo zezwala na wymierzanie kary śmierci czy kar cielesnych (nawet w szkołach).

Wydaje mi się, że dramatyczne objawy agresywności występujące we współczesnym, raczej mniej agresywnym społeczeństwie, łączą się z jeszcze jednym typem wrogiej interakcji społecznej charakterystycznej dla człowieka – nienawiścią. Istnieją co najmniej dwa typy nienawiści – nienawiść irracjonalna, wywodząca się z głębokich instynktów antropologicznych, której przykładem może być nienawiść rasowa czy religijna, oraz nienawiść związana z przeżytym doświadczeniem krzywdy i niesprawiedliwości, a więc posiadająca pewne racjonalne podstawy [4]. Tę nienawiść widzimy w stale narastającej fali zachowań agresywnych, wyrażających się nie tyle w przemocy fizycznej, co agresji słownej, obrzucaniu obelgami i rzucaniu kalumnii. Agresywne i nienawistne zachowania zazwyczaj są jawne (demonstracje, debaty parlamentarne), ale obecnie dzięki Internetowi stają się często anonimowe i nabierają ekspresji. Nic więc dziwnego, że neurobiologia zachowania agresywnego, nienawistnego i impulsywnego budzi coraz większe zainteresowanie, zwłaszcza że zachowania takie stają się społecznie destruktywne.

Odkładając na inną okazję fascynujące, ale trudne problemy neurobiologii nienawiści, zajmijmy się tutaj agresywnością i impulsywnością, zachowaniami, które nie muszą być uwarunkowane kulturowo i występują w całym świecie zwierzęcym, a stąd mogą być badane w warunkach kontrolowanego doświadczenia. Mają one wyraźne podłoże neurobiologiczne i mogą wynikać z interakcji czynników biologicznych i środowiskowych. Strukturalne anomalie mózgowe, wynikające z czynników genetycznych i środowiskowo-żywnieniowych, mogą powodować zaburzenia funkcjonalne w obwodach regulujących emocje. Obwód związany z agresywnością jest rozległy i obejmuje struktury kory przedczołowej, jąder migdałowatych, hipokampa, przyśrodkowego pola przedwzrokowego, podwzgórza, przedniego zawoju obręczy, kory wyspowej, brzuszno-prądkowia i wielu innych wzajemnie połączonych obszarów.

Neurony w tym obwodzie przesyłają między sobą informacje, wykorzystując w tym celu neuroprzekaźniki i inne molekuly sygnałowe. Funkcjonalne lub strukturalne nieprawidłowości w jednej lub kilku z tych struktur bądź w połączeniach między nimi mogą zwiększyć podatność na nadmierne pobudzenie, prowadzące do patologicznej, impulsywnej agresji i użycia przemocy [5]. Dzięki badaniom Alana Siegla [6] wiemy o głównych strukturach regulujących dwa zasadniczo różne typy agresywności: chłodną i emocjonalną. Agresja chłodna, racjonalna, typu łowczego, może być wywołana drażnieniem przysklepieniowego bocznego podwzgórza, brzusznej części substancji szarej okołowodociągowej (PAG) i zawierającego neurony produkujące dopaminę brzuszno-obszaru nakrywki śródmózgowia. Reakcja agresywna wywołana tym drażnieniem – atak łowczy – wymaga planowania i strategii, musi więc angażować korę mózgową [7].

Agresja emocjonalna (u kota występująca jako szał obronny; defensive rage) jest kontrolowana przez przyśrodkowe podwzgórze i grzbietowy aspekt PAG. Neurony glutaminianergiczne zaangażowane w to zachowanie są położone w przedniej części przyśrodkowego podwzgórza i wysyłają projekcje bezpośrednio do grzbietowej PAG, pobudzając tam receptory NMDA. Z kolei neurony w PAG dają projekcje do somatosensorycznych i autonomicznych obszarów niższego pnia mózgu, do jądra samotnego. W ten sposób regulowane są takie aspekty agresji emocjonalnej jak wokalizacja i odpowiedzi autonomiczne (np. bladeść czy piloerekcja) [8].

Badania neuroobrazowe mózgu osobników agresywnych, antisocjalnych wskazują na występowanie u nich subtelnym zmian w objętości istoty szarej i białej kory przedczołowej i skroniowej, a także w łupinie [9]. Zmiany te zapewne są wynikiem zaburzeń neurorozwojowych [10], a więc mają charakter wrodzony.

Nasza wiedza o znaczeniu układu limbicznego i podwzgórza w agresji ludzkiej opiera się na badaniach korelacji zachowania (i występowania agresywności) u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi. Agresywność występuje często w przypadkach padaczki skroniowej, stwardnienia płatów skroniowych, guzów w tym obszarze i w innych okolicach układu limbicznego oraz podwzgórza. Te dane w połączeniu z wynikami doświadczeń na zwierzętach wskazują, że układ limbiczny istotnie moduluje funkcje podwzgórza i PAG, a stąd uszkodzenia struktur limbicznych znacząco zaburzają mechanizmy regulacyjne modulujące zachowanie agresywne, prowadząc do utraty kontroli nad tego typu zachowaniami [5].

Z praktycznego punktu widzenia ciekawsze są neurochemiczne korelaty impulsywności, agresji i nienawiści, gdyż w odróżnieniu od zmian anatomicznych możemy je modyfikować substancjami chemicznymi – lekami. W przekazywaniu sygnałów we wspomnianym na wstępie złożonym korowo-limbiczno-podwzgórzowym obwodzie neuronalnym, którego pobudzenie prowadzi do patologicznej agresji, zaangażowane są liczne neuroprzekaźniki, hormony, cytokiny, enzymy i neutrofiny [11].

Badając rolę substancji sygnałowych w agresywności i impulsywności, najczęściej uwagi poświęcono męskiemu hormonowi płciowemu (produkowanemu również w organizmie samic) – testosteronowi, oraz neuroprzekaźnikowi pełniącemu rolę ośrodkowego trofotropowego czynnika stanu – serotoninie.

## Testosteron

Badania ewentualnych powiązań między poziomem hormonów męskich (szczególnie testosteronu) a zachowaniami agresywnymi i przestępczymi podjęto dlatego, że mężczyźni na ogół są znacznie agresywniejsi niż kobiety. Stąd testosteron od dawna był postrzegany jako „hormon agresji”, ale trzeba pamiętać, że hormony same bezpośrednio nie powodują występowania określonego typu zachowania, a raczej wywołują zmiany chemiczne w określonych neuronach, zmieniając prawdopodobieństwo wystąpienia niektórych zachowań w wyniku modulacji poszczególnych szlaków neuronalnych [12]. Testosteron nie jest „hormonem ostatecznym”, ale może ulegać dalszej przemianie. Pod wpływem 5 $\alpha$ -reduktazy, enzymu występującego w wysokich stężeniach w męskich dodatkowych narządach płciowych, ulega on przemianie w 5 $\alpha$ -dihydrotestosteron, który znacznie silniej niż testosteron działa na receptory androgenów. Natomiast pod wpływem aromatazy, enzymu obecnego w tkance tłuszczowej, mózgu, skórze i, oczywiście, w gonadach żeńskich, ulega przemianie w estradiol, który działa na receptory estrogenowe. Istnieje wiele dowodów, że większość efektów testosteronu prowadzących do wywołania agresji występuje po aromatyzacji [13]. Badania nad korelacją między zachowaniem agresywnym a poziomem testosteronu w ustroju ułatwia fakt, że testosteron może być mierzony w ślinie, stąd pobieranie próbek do badań jest bezstresowe, co ważne jest zwłaszcza w badaniach nad agresją dziecięcą.

Badania na przedszkolakach, polegające na obserwacji podczas zabawy i pomiarze testosteronu w ślinie, wykazały, że u chłopców, ale nie u dziewczynek, poziom testosteronu jest skorelowany z agresją „na serio”, ale nie agresją w zabawie, agresją figlarną [14]. Badania na wielkiej (ponad 4 400) grupie mężczyzn wykazały, że osobnicy z wysokim poziomem testosteronu mają skłonność do przestępczości, nadużywania substancji zakazanych i skrajnych zachowań agresywnych. Mieli oni więcej problemów z nauczycielami w szkole, większe kłopoty dyscyplinarne w czasie służby wojskowej oraz używali więcej twardych narkotyków, zwłaszcza gdy pochodzili z nizin ekonomicznych i edukacyjnych, ale mieli też więcej partnerek seksualnych [15]. To ostatnie wskazuje, że agresywność może sprzyjać sukcesowi reprodukcyjnemu i umacniać się jako trend w populacji. Wiele badań przeprowadzono wśród przestępców, zwłaszcza gdy okazało się, że poziomy testosteronu u więźniów są wyższe niż u studentów [16]. Jak można było się spodziewać, więźniowie z wysokim poziomem testosteronu naruszali częściej regulamin więzienny, zwłaszcza w przypadkach jawnej konfrontacji [17], a ci, którzy dopuścili się przemocy lub przestępstw seksualnych, mieli wyższy poziom testosteronu niż więźniowie skazani za przestępstwa przeciw własności lub posiadanie substancji zakazanych [15].

Całość badań wskazuje, że wysoki poziom testosteronu jest związany z zachowaniami przestępczymi i antyspołecznymi, a także z alkoholizmem typu II, społecznymi zachowaniami dewiacyjnymi i poziomem psychopatii mierzonej Karolinską Skalą Osobowości [18].

Chociaż testosteron to rzecz męska, a poziomy testosteronu w osoczu kobiet są około dziesięciokrotnie niższe (3,34 do 8,48 ng/ml u studentów, 0,33 do 1,22 ng/ml u studentek) [19], hormon ten wpływa też na agresywność u kobiet. Badania prze-

prowadzone na 87 kobietach osadzonych w więzieniu dla skazanych szczególnie niebezpiecznych, polegające na ustaleniu korelacji i poziomu testosteronu z poziomem przemocy dokonanych przez nie czynów oraz poziomem agresywnego zachowania dominacyjnego w więzieniu, wykazały – zgodnie z przewidywaniami – wysoką korelację pomiędzy poziomem testosteronu a agresywnymi zachowaniami, a ponadto stwierdzono spadek aktów przemocy i dominacji z wiekiem, co może się wiązać z obniżaniem się poziomu testosteronu. Pięć kobiet z najniższym poziomem testosteronu zostało opisanych przez pracowników więzienia jako „podstępne” i „perfidne”. Można przypuszczać, że gdy dominujące więźniarki z wysokim poziomem testosteronu podczas konfrontacji działają otwarcie, to mniej dominujące, o niższym poziomie tego hormonu, w kontaktach z innymi dla osiągnięcia swych celów nie stosują jawnej agresji, ale działają „podstępnie” [20].

Podsumowując, wydaje się, że wysoki poziom testosteronu jest związany z agresją dominacyjną, zaangażowaną w zachowania normalne i patologiczne, a więc agresją przemyślaną, typu chłodnego.

### Serotonina

Drugą, poza testosteronem, substancją sygnałową niezmiernie ważną dla impulsywności i agresji jest serotonina. Rolę układu serotoninowego i jego interakcji z testosteronem omawiają szczegółowo Birger i wsp. [11].

System serotoninowy, wychodzący z jąder szwu pnia mózgu, pełni rolę trofotropowego układu stanu [21], regulującego aktywność całego mózgu w kierunku promowania działań skierowanych do wewnątrz, mających na celu zachowanie równowagi, odnawianie zasobów energetycznych, odpoczynek, sen i nastroj. Jest on najbardziej rozprzestrzenionym systemem w mózgu. Serotonergiczne neurony szwu są bardzo bogate w zakończenia (do 5 milionów na neuron) i wysyłają projekcje do różnych obszarów mózgu (np. kory, ciała migdałowatego i hipokampa), kontaktując się prawie z wszystkimi neuronami w mózgu, przy czym tam, gdzie nie tworzą się klasyczne połączenia synaptyczne, zachodzi tzw. transmisja objętościowa. Oprócz swojej roli jako neuroprzekaźnik, serotonina jest ważnym regulatorem aktywności morfogenetycznej podczas wczesnego rozwoju mózgu, jak również podczas neurogenezy w wieku dojrzałym i plastyczności, a więc proliferacji, migracji, różnicowania się neuronów i synaptogenezy [22]. Bardzo wiele badań u ludzi i zwierząt wskazuje, że sygnalizacja serotoninowa jest głównym modulatorem zachowania emocjonalnego, w tym lęku, impulsywności oraz agresji i integruje złożone funkcje mózgowo, takie jak aktywność poznawczą i motoryczną oraz przetwarzanie danych sensorycznych [23]. Różnorodność tych funkcji jest spowodowana faktem, że 5-HT orkiestruje aktywność i interakcję wielu innych systemów transmitterowych. Serotoninę można więc uważać na nadrzędny neuroprzekaźnik kontrolny całego, bardzo skomplikowanego systemu komunikacji neuronalnej. W regulacji jej działania bierze udział co najmniej 14 podtypów pre- i postsynaptycznych receptorów serotoninowych, enzymy syntetyzujące i metabolizujące serotoninę oraz transporter serotoninowy.

Zachowania regulowane przez serotoninę i związane z jej deficytem mogą być różnie wyrażone i wahają się od niewielkich nasilenń pewnych cech osobowości, takich jak

impulsywność, wrogość, drażliwość, dewiacje psychopatyczne i używanie przemocy, poprzez bardziej jednoznaczne zaburzenia osobowości, takie jak cechy antyspołeczne, osobowość pograniczna, narcyzm i zaburzenia histrioniczne, aż do wielkich zaburzeń psychiatrycznych (zachowania samobójcze, otwarta agresja, napadowe zachowania wybuchowe, patologiczny hazard, bulimia, piromania i pewne typy nadużycia substancji, w tym również alkoholizm) [24].

W odróżnieniu od testosteronu oznaczanie poziomu serotoniny w mózgu jest kłopotliwe, a jej poziom we krwi nie mówią wiele o stężeniu w mózgu. Większość badań wykonano oznaczając stężenie głównego metabolitu serotoniny, kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w płynie mózgowo-rdzeniowym, co jest procedurą skomplikowaną, ale pozwalającą na wnioskowanie o aktywności układu serotoninowego w mózgu [25, 26].

Jednym z najbardziej powtarzalnych ustaleń w psychobiologii jest stwierdzenie obniżenia poziomu 5-HIAA w mózgu i płynie mózgowo-rdzeniowym u osób impulsywnie agresywnych i z zachowaniami samobójczymi. Niskie poziomy 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym odnotowano u osób bardzo agresywnych w dzieciństwie, angażujących się w przestępcze zachowania impulsywne i gwałtówne, nadmiernie używających lub uzależnionych od alkoholu i dokonujących poważnie zagrażających życiu zamachów samobójczych (w odróżnieniu od zamachów niekończących się fatalnie, które zapewne w wielu przypadkach były chłodno skalkulowane i dokonywane nie w celu pozbawienia się życia, ale osiągnięcia zamierzonego celu). Poziom agresywności u chorych na depresję był wyższy u pacjentów z niskim poziomem 5-HIAA w CSF. W odróżnieniu od układu serotonergicznego pozostałe dwa wielkie układy monoaminergiczne – dopaminergiczny i noradrenergiczny – nie wydają się nadmiernie zaangażowane w agresję [27].

Rolę serotoniny w agresywności i impulsywności potwierdziły kontynuowane przez wiele lat badania na rezusach hodowanych w warunkach naturalnych. Młode samce charakteryzujące się niskim poziomem 5-HIAA w okresie opuszczania kolonii macierzystych rodziców ginęły znacznie częściej niż młode o normalnym poziomie 5-HIAA, a ich śmierć następowała głównie w wyniku bójek. Małpy z niskim poziomem 5-HIAA były brutalniejsze, ale także miały inne niebezpieczne cechy osobowości: migrowały wcześniej, kiedy jeszcze nie były w pełni przygotowane do obrony, były skłonniejsze do podejmowania działań ryzykownych, zagrażających życiu, takich jak spontaniczne skoki na niebezpiecznych wysokościach podczas przemieszczania się z drzewa na drzewo, i częściej wpadały w pułapki [28].

Na rolę serotoniny w zachowaniach agresywnych wskazały też badania nad zachowaniem myszy pozbawionych receptorów 5-HT<sub>1B</sub>. Receptory te znajdują się głównie w zakończeniach presynaptycznych i hamują uwalnianie się z nich serotoniny. Myszy zmodyfikowane genetycznie tak, że nie wytworzyły receptorów 5-HT<sub>1B</sub>, a więc posiadające wyższy poziom serotoniny w szczelinie synaptycznej, były mniej agresywne i bardziej lękliwe [29, 30]. Badania rodzeństwa u ludzi wykazały związek antysocjalnego alkoholizmu z polimorfizmem genu kodującego receptor 5-HT<sub>1B</sub> G861C i locusu powtarzalnego tandemu D6S284 [31].

Serotonina tworzona jest z tryptofanu. Obniżenie dostawy tryptofanu powoduje w krótkim czasie spadek poziomu serotoniny w mózgu. To zjawisko zaczęto wykorzystywać do badania wpływu serotoniny na agresywność i impulsywność, zwłaszcza kiedy Delgado i wsp. [32] opracowali formułę napoju aminokwasowego, powodującego szybkie obniżenie poziomu tryptofanu we krwi, a Williams i wsp. [33] wykazali, że napój ten obniża stężenie metabolitu serotoniny, kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w płynie mózgowordzeniowym, co jest dowodem obniżenia zawartości serotoniny w mózgu. Używając tej metody Moeller i wsp. [34] wykazali, że już 5 h po wypiciu mikstury poziom tryptofanu w krwi spadał, a agresywność ochotników badanych w tzw. „teście odejmowania punktów” silnie wzrastała. Te pierwsze badania, przeprowadzone na mężczyznach, zostały potem powtórzone przez Marsh i wsp. na kobietach z takim samym wynikiem [35]. Po dodatku tryptofanu agresywność obniżała się do wyjściowego poziomu. Wśród interesujących skutków zastosowania koktajlu obniżającego poziom tryptofanu wymienić należy wzrost impulsywnych reakcji na niesprawiedliwość. Testuje się to w grze „Ultimatum”, w której jeden partner otrzymuje pewną kwotę pieniędzy do podziału z partnerem, ale sam ustala, jaką dołą „odpalić” współnikowi. Propozycje uważa się za uczciwe, jeżeli partner proponuje 45%, nieuczciwe – jeżeli 30%, oszukańcze – jeżeli 20%. Jeżeli współnik odrzuci propozycję, partner i współnik tracą, bo pieniądze przepadają. Podanie mieszanki obniżającej poziom serotoniny zwiększyło liczbę odrzuceń – impulsywna reakcja na niesprawiedliwość przeważała nad racjonalną zgodą na mały, ale jednak zawsze jakiś zysk [36]. Z kolei podniesienie stężenia serotoniny w synapsie przez zastosowanie citalopramu powoduje zwiększoną akceptację propozycji nieuczciwych, a równocześnie wywołuje zwiększenie reakcji potępiających wyrządzenie krzywdy innym [37].

Trzeba dodać, że mimo popularności koktajlu beztryptofanowego w niektórych badaniach jego stosowanie nie powodowało wyraźnego wzrostu agresywności [38]. Jednakże o roli serotoniny jako czynnika hamującego agresję wiemy także z innych badań, na przykład ze stosowaniem leków zmieniających jej poziom, jak chociażby właśnie ze wspomnianego doświadczenia z citalopramem. Również inny inhibitor wychwytu serotoniny, fluoksetyna, zmniejszała impulsywną agresywność u pacjentów z zaburzeniami osobowości [39]. Analogicznie u przestępców z zaburzeniami osobowości zmniejszała agresywność fenfluramina, lek uwalniający serotoninę z zakończeń nerwowych, który jednak ze względu na objawy toksyczne został wycofany z rynku w 1997 roku.

Dowody na rolę serotoniny w agresji dało też wiele badań korelujących poziom mózgową serotoniny (albo 5-HIAA w CSF) z agresywnością. Już 35 lat temu Asberg i wsp. [40] wykazali, że niskie poziomy 5-HIAA w CSF mogą być markerem ryzyka samobójstwa, a badania z grupy Lidberga i Dådermana wykazały, że słaba zdolność kontroli impulsywności występuje u osób z niskim poziomem serotoniny w płytkach krwi [41] i 5-HIAA w CSF [42], a taki niski poziom może być zwiastunem recydywy przy przestępstwach z użyciem przemocy [43]. Podobne wyniki przyniosło bardzo wiele badań na ludziach [8], a analogiczne wyniki uzyskano, jak wspomniano wcześniej, badając małpy [28].

Warto jeszcze wspomnieć, że powszechnie znana agresywność występująca po spożyciu alkoholu ma również komponent serotoninowy. Około pół litra piwa, a więc dawka alkoholu powodująca jego pojawienie się we krwi w stężeniach 0,75–0,78‰ (czyli tuż poniżej dopuszczalnej granicy dla kierowców w USA i Wielkiej Brytanii), obniża gwałtownie poziom tryptofanu we krwi po 2 h od spożycia [44], a więc zapewne i w mózgu [33]. Może to tłumaczyć wzmożoną agresywność występującą u wielu osób po spożyciu alkoholu. Zwiększenie agresywności obserwowano po równoczesnym podaniu alkoholu i diety obniżającej tryptofan i można sądzić, że potęgowanie agresywności przez alkohol może być w znacznej mierze związane z mechanizmem serotoninowym [45].

Mechanizm hamowania agresji przez serotoninę i nasilania jej przy obniżeniu jej poziomu jest wciąż dyskutowany, uważa się, że obniżenie poziomu serotoniny powoduje uszkodzenie funkcji hamujących i zaburza przetwarzanie motywacyjnych właściwości bodźca [38].

Oczywiście interesującym zagadnieniem jest relacja między testosteronem a serotoniną. Badania, w których mierzono poziomy testosteronu i 5-HIAA w CSF, wykazały, że wysokie stężenia wolnego testosteronu w CSF są związane z agresją konkurencyjną, podczas gdy niskie stężenia 5-HIAA w CSF wiążą się z ciężką agresją, co powoduje zaburzenia kontroli impulsów i persewerację [46]. Również w badaniach kryminalistów – mężczyzn z zaburzeniami osobowości – wykazano obniżenie aktywności układu serotoninowego (w teście z d-fenfluraminą) u tych z osobowością pograniczną i z historią powtarzających się samookaleczeń lub nadużywających alkoholu. Stopień obniżenia aktywności serotoninowej koreluje bardziej z impulsywnością niż agresją, natomiast poziom testosteronu koreluje z agresją [47].

Należy też pamiętać, że hormony płciowe regulują ekspresję genów układu serotonergicznego, na przykład zwiększając wzrost ekspresji mRNA receptora 5-HT<sub>1A</sub> i transportera serotoninowego w jądrze szwu i powodują wzrost gęstości receptora 5-HT<sub>2A</sub> i miejsc wiążących serotoninę w wyższych ośrodkach mózgu. Na tej interakcji pomiędzy hormonami płciowymi i mechanizmami serotonergicznymi można konstruować etologiczny model psychopatologii prowadzącej do agresji [48]. Nie wykazano natomiast zależności odwrotnej: inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, paroksetyna, nie ma żadnego wpływu na nocny profil testosteronu u zdrowych ochotników płci męskiej [49].

W badaniu nad zależnością między serotoniną, testosteronem i alkoholizmem w etiologii przemocy w rodzinie wykazano, że niskie poziomy serotoniny i wysokie poziomy testosteronu modulują bodźce zmysłowe służące do aktywacji szlaków neuronalnych zaangażowanych w agresję wywołaną strachem, a to powoduje predyspozycje do nadmiernej reakcji na rzeczywiste lub urojone zagrożenia [50].

Chociaż badania wiążą wysoki poziom testosteronu z agresją, hormon ten sam przez się nie odpowiada za zachowania agresywne. W rzeczywistości odnoszący sukcesy sportowcy i biznesmeni mają zwykle wysoki poziom testosteronu, nie będąc podatniejszymi na przemoc bardziej niż ich odpowiednicy o niskim poziomie testosteronu, co wskazuje, że testosteron nie może działać samodzielnie w promowaniu agresji. Wysokie poziomy testosteronu wiążą się bardziej z ogólną tendencją do



dominowania niż ze skłonnością do agresji. Oczywiście wysoki poziom testosteronu może skłaniać do zachowania dominującego, które często doprowadza jednostkę do sytuacji, w których może dojść do frustracji dominacyjnej. Postuluje się, że kiedy mężczyzna o wysokim poziomie testosteronu jest sfrustrowany w swoich próbach osiągnięcia pozycji dominującej, w grę zaczyna wchodzić serotonina. Wynikające z sytuacji obniżenie aktywności serotoniny jest związane z nadmierną reakcją na bodźce awersyjne i tym samym powstaje większe prawdopodobieństwo wystąpienia silnie negatywnej reakcji emocjonalnej, a tym samym wzrasta zagrożenie wystąpienia zachowania agresywnego. W porównaniu z nieagresywnymi zwierzętami, te agresywne mają niższy poziom serotoniny w podwzgórzu i ciele migdałowatym. Aktywność testosteronu w obu tych strukturach mózgowych wzrasta w trakcie agresji u różnych gatunków zwierząt [51].

Indywidualne różnice w wymiarach osobowości, zachowaniu i psychopatologii są najczęściej generowane przez złożone zespoły czynników środowiskowych i doświadczenia życiowego, w tym wielu czynników biologicznych, wśród których ważne miejsce zajmują testosteron i serotonina. Ostatnie badania genetyczne nad receptorami 5-HT, transporterami i enzymami regulującymi wykazały, że chociaż substancje te mają tylko umiarkowany wpływ, działają one na wiele procesów rozwojowych w trakcie ontogenezy i procesów kompensacyjnych.

Możliwości terapeutycznego zastosowania tych odkryć obejmują korzystanie z czynników, które zwiększają aktywność serotoninową bądź ułatwiają uwalnianie serotoniny, takich jak fenfluramina, lub poprzez blokowanie wychwytu serotoniny przez różne selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego [52]. Chemiczna kastracja przez podanie czynników antyandrogennych, chociaż nieskuteczna w leczeniu agresywności ogólnej, jest stosowana w leczeniu parafilii u przestępców seksualnych [53].

Mamy coraz więcej dowodów na to, że wiele neurotransmiterów i hormonów ulega ekspresji we wczesnych okresach rozwoju układu nerwowego i że prawdopodobnie uczestniczą one w organizacji struktury układu nerwowego. Głównym wyzwaniem badaczy agresywności jest obecnie identyfikacja swoistych mechanizmów neuronalnych, które leżą u podstaw rozwoju agresywności i impulsywności, i wykorzystanie tej wiedzy w celu wczesnego wykrywania, zapobiegania i leczenia osób, które wykazują skłonność do dokonywania aktów przemocy.

Odkrycie, że czynniki biologiczne – takie jak testosteron i serotonina – są istotne dla kształtowania predyspozycji, ale nie determinują zachowania agresywnego i impulsywnego, wskazuje, że nawet w sytuacjach neurochemicznie niekorzystnych psychiatra ma wielkie szanse na skuteczne działania terapeutyczne.

## **Нейрохимия импульсивности и агрессии**

### **Содержание**

Агрессия является наиболее частой общественной реакцией среди людей и животных, исполняющая важную роль в борьбе за существование. Изменяющиеся: вместе с развитием цивилизации, условия создают определенные формы вредной агрессии, но нейробиологические механизмы этой экспрессии не подверглись существенным изменениям в последних этапах человеческой эволюции. Два различных типа агрессии эмоциональная служащая, г.о. для

страшения противника, а также рациональная, холодная, служащая для достижения цели, наиболее существенным образом обладающим анатомическим и нейробиологическим фоном и взаимно тормозятся. Агрессия модулируется многочисленными системами нейротрансмиттеров и гормонов. Ключевую ролью обладает, по-видимому, тестостерон, гормон, связанный с появлением доминантных поведений, а также серотонин, недостаточность которого, приводит к утяжелению импульсивности.

**Ключевые слова:** агрессия, тестостерон, серотонин, импульсивность

### **Neurochemie der Impulsivität und Aggression**

#### **Zusammenfassung**

Die Aggression ist die häufigste soziale Reaktion unter den Menschen und Tieren, die eine wichtige Rolle im Kampf ums Dasein erfüllt. Die sich mit der Entwicklung der Zivilisation verändernden sozialen Bedingungen machen manche Formen der Aggression zu schädlichen Formen, aber die neurobiologischen Mechanismen ihrer Expression veränderten sich grundsätzlich in den letzten Etappen der menschlichen Evolution nicht. Zwei unterschiedliche Arten der Aggression – emotionale, die hauptsächlich zur Einschüchterung des Gegners führt und rationale, kühle, die zum Erreichen eines Ziels auf die wirksamste Weise dient, haben differente anatomische und neurobiologische Grundlagen und hemmen sich gegenseitig. Die Aggression wird durch viele Neurotransmitter – Systeme und Hormone moduliert. Eine Schlüsselrolle scheinen hier Testosteron, Hormon, das für dominantes Verhalten verantwortlich ist, und Serotonin zu spielen, dessen Mangel die Intensität der Impulsivität verursacht.

**Schlüsselwörter:** Aggression, Testosteron, Serotonin, Impulsivität

### **Neurochimie de l'impulsivité et de l'agressivité**

#### **Résumé**

L'agressivité est la réaction sociale la plus fréquente chez les hommes et les animaux, remplissant un rôle important dans la lutte pour l'existence. La transformation des conditions sociales dues au développement civilisateur fait que certaines formes de l'agressivité deviennent néfastes, mais les mécanismes neurobiologiques de son expression n'ont pas beaucoup changé dans les dernières étapes de l'évolution humaine. Deux différents types de l'agressivité-émotionnelle, servant avant tout à intimider l'adversaire et rationnelle, froide, servant à atteindre le but de la façon la plus efficace – ont une base anatomique et neurobiologique différente et se freinent réciproquement. L'agressivité est modulée par de nombreux systèmes neurotransmetteurs et de nombreuses hormones. Un rôle clef semble y jouer la testostérone, l'hormone liée à la formation des comportements dominants et la sérotonine car son déficit provoque l'intensification de l'impulsivité.

**Mots-clés :** l'impulsivité, l'agressivité, l'hormone

### **Piśmiennictwo**

1. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition.* Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
2. Moyer K. *Kinds of aggression and their physiological basis.* W: Buglass R, Bowden P. red. *Principles and practice of forensic psychiatry. Community and behavioural biology. Part A.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1968.
3. Logan GD, Schachar RJ, Tannock R. *Impulsivity and inhibitory control.* Psych. Sci. 1997; 8: 60–64.
4. Zeki S, Romaya JP. *Neural correlates of hate.* PLoS ONE 2008; 3 (10): e3556.

5. Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. *Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation – a possible prelude to violence*. Science 2000; 289: 591–594.
6. Siegel A, Roeling TAP, Gregg TR, Kruk MR. *Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression*. Neurosci. Biobehav. Rev. 1999; 23: 359–389.
7. Siegel A, Victoroff J. *Understanding human aggression: New insights from neuroscience*. Int. J. Law Psychiatry 2009; 32: 209–215.
8. Siegel A, Douard J. *Who's flying the plane: Serotonin levels, aggression and free will*. Int. J. Law Psychiatry 2011; 34: 20–29.
9. Dolan MC. *What imaging tells us about violence in anti-social men*. Crim. Behav. Ment. Health 2010; 20: 199–214.
10. Barkataki I, Kumari V, Das M, Taylor P, Sharma T. *Volumetric structural brain abnormalities in men with schizophrenia or antisocial personality disorder*. Behav. Brain Res. 2006; 169: 239–247.
11. Birger M, Swartz M, Cohen D, Alesh Y, Grishpan C, Kotelr M. *Aggression: the testosterone-serotonin link*. Isr. Med. Assoc. J. 2003; 5: 653–658.
12. Ewen B. *Endocrine effects on the brain and their relationship to behavior*. W: Siegel G. red. *Basic Neurochemistry. Fifth edition*. London: Raven Press; 1994. s.1007–1026.
13. Schlinger BA, Callard GV. *Aromatization mediates aggressive behavior in quail*. Gen. Compar. Endocrinol. 1990; 79: 39–53.
14. Sánchez-Martín JR, Fano E, Ahedo L, Cardas J, Brain PF, Azpiroz A. *Relating testosterone levels and free play social behavior in male and female preschool children*. Psychoneuroendocrinology 2000; 25: 773–783.
15. Dabbs JM, Morris R. *Testosterone, social class, and antisocial behavior in a sample of 4,462 men*. Psychol. Sci. 1990; 1: 209–211.
16. Banks T, Dabbs JM. *Salivary testosterone and cortisol in a delinquent and violent urban sub-culture*. Soc. Psychol. 1996; 136: 49–56.
17. Dabbs JM Jr, Frady RL, Carr TS, Besch NF. *Saliva testosterone and criminal violence in young adult prison inmates*. Psychosom. Med. 1987; 49: 174–182.
18. Stålenheim EG, Eriksson E, von Knorring L, Wide L. *Testosterone as a biological marker in psychopathy and alcoholism*. Psychiatr. Res. 1998; 77: 79–88.
19. Fahey TD, Rolph R, Moungee P, Nagel J, Mortara S. *Serum testosterone, body composition, and strength of young adults*. ed.. Sci. Sports 1976; 8: 31–34.
20. Dabbs JM, Hargrove MF. *Age, testosterone, and behavior among female prison inmates*. Psychosom. Med. 1997; 59: 477–480.
21. Shepherd GM. *Neurobiology, third edition*. New York, Oxford: Oxford University Press; 1994
22. Azmitia EC, Whitaker-Azmitia PM. *Development and adult plasticity of serotonergic neurons and their target cells*. W: Baumgarten HG, Gothert M. red. *Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS*. New York: Springer; 1997. s. 1–39.
23. Westenberg HG, Murphy DL, Den Boer JA. *Advances in the neurobiology of anxiety disorders*. New York: Wiley; 1996.
24. Staner L, Mendlewicz J. *Heredity and role of serotonin in aggressive impulsive behavior*. Encephale 1998; 24: 355–364.
25. Moir AT, Ashcroft GW, Crawford TB, Eccleston D, Guldberg HC. *Cerebral metabolites in cerebrospinal fluid as a biochemical approach to the brain*. Brain 1970; 93: 357–368.
26. Bowers MB Jr. *Clinical measurements of central dopamine and 5-hydroxytryptamine metabolism: reliability and interpretation of cerebrospinal fluid acid monoamine metabolite measures*. Neuropharmacology 1972; 11: 101–111.

27. Asberg M. *Neurotransmitters and suicidal behavior: the evidence from cerebrospinal fluid studies*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1997; 836: 158–181.
28. Higley JD, Mehlman PT, Higley SB, Fernald B, Vickers J, Lindell SG, Taub DM, Suomi SJ, Linnoila M. *Excessive mortality in young free-ranging male nonhuman primates with low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations*. Arch. Gen. Psychiatry 1996; 53: 537–543.
29. Ramboz S, Saudou F, Amara DA, Belzung C, Segu L, Misslin R, Buhot MC, Hen R. *5-HT1B receptor knock out--behavioral consequences*. Behav. Brain Res. 1996; 73: 305–312.
30. Zhuang X, Gross C, Santarelli L, Compan V, Trillat AC, Hen R. *Altered emotional states in knockout mice lacking 5-HT1A or 5-HT1B receptors*. Neuropsychopharmacology 1999; 21 (suppl. 2): 52S–60S.
31. Lappalainen J, Long JC, Eggert M, Ozaki N, Robin RW, Brown GL, Naukkarinen H, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D. *Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations*. Arch. Gen. Psychiatry 1998; 55: 989–994.
32. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. *Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan*. Arch. Gen. Psychiatry 1990; 47: 411–418.
33. Williams WA, Shoaf SE, Hommer, Linnoila M. *Effects of acute tryptophan depletion on plasma and cerebrospinal fluid tryptophan and 5-hydroxyindoleacetic acid in normal volunteers*. J. Neurochem. 1999; 72: 1641–1647.
34. Moeller FG, Dougherty DM, Swann AC, Collins D, Davis CM, Cherek DR. *Tryptophan depletion and aggressive responding in healthy males*. Psychopharmacology (Berl) 1996; 126: 97–103.
35. Marsh DM, Dougherty DM, Moeller FG, Swann AC, Spiga R. *Laboratory-measured aggressive behavior of women: acute tryptophan depletion and augmentation*. Neuropsychopharmacology 2002; 26: 660–671.
36. Crockett MJ, Clark L, Tabibnia G, Lieberman MD, Robbins TW. *Serotonin modulates behavioral reactions to unfairness*. Science 2008; 320: 1739.
37. Crockett MJ, Clark L, Hauser MD, Robbins TW. *Serotonin selectively influences moral judgment and behavior through effects on harm aversion*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2010; 107: 17433–17438.
38. Krämer UM, Riba J, Richter S, Münte TF. *An fMRI study on the role of serotonin in reactive aggression*. PLoS ONE 2011; 6: e27668.
39. Coccaro EF, Kavoussi RJ. *Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects*. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54: 1081–1088.
40. Asberg M, Traskman L, Thoren P. *5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor?* Arch. Gen. Psychiatry 1976; 33: 1193–1197.
41. Lidberg L, Däderman A. *Nedsatt serotonininhalten predisponerar for vald. Enkelt blodprov forutsager farlighet*. Lakartidningen 1997; 94: 3385–3388.
42. Lidberg L, Belfrage H, Bertilsson L, Evenden MM, Asberg M. *Suicide attempts and impulse control disorder are related to low cerebrospinal fluid 5-HIAA in mentally disordered violent offenders*. Acta Psychiatr. Scand. 2000; 101: 395–402.
43. Däderman AM, Lidberg L. *Relapse in violent crime in relation to cerebrospinal fluid monoamine metabolites [5-HIAA, HVA and HMPG] in male forensic psychiatric patients convicted of murder: a 16-year follow-up*. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 2002; 412: 71–74.
44. Badawy AA. *Alcohol, aggression and serotonin: metabolic aspects*. Alcohol Alcohol. 1998; 33: 66–72.
45. Pihl RO, LeMarquand D. *Serotonin and aggression and the alcohol-aggression relationship*. Alcohol Alcohol. 1998; 33: 55–65.

46. Higley ID, Mehlman PT. *CSF testosterone and 5-HIAA correlate with different types of aggressive behaviors*. Biol. Psychiatry 1996; 40: 1067–1082.
47. Dolan M, Anderson IM, Deakin IF. *Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders*. Br. J. Psychiatry 2001; 178: 352–359.
48. Fink G, Sumner B, Rosie R, Wilson H, McQueen J. *Androgen actions on central serotonin neurotransmission: relevance for mood, mental state and memory*. Behav. Brain Res. 1999; 105: 53–68.
49. Schlösser R, Wetzel H, Dörr H, Rossbach W, Hiemke C, Benkert O. *Effects of subchronic paroxetine administration on night-time endocrinological profiles in healthy male volunteers*. Psychoneuroendocrinology 2000; 25: 377–388.
50. George DT, Umhau JC, Phillips MJ, Emmela D, Ragan PW, Shoaf SE, Rawlings RR. *Serotonin, testosterone and alcohol in the etiology of domestic violence*. Psychiatr. Res. 2001; 104: 27–37.
51. Bernhardt PC. *Influences of serotonin and testosterone in aggression and dominance: convergence with social psychology*. Curr. Direc. Psychol. Sci. 1997; 6: 44–48.
52. Coccaro EF, Kavoussi RJ. *Fluxetine and impulsive aggressive behavior in personality disordered subjects*. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54: 1081–1088.
53. Rosier A, Witzum E. *Pharmacotherapy of paraphilias in the next millennium*. Behav. Sci. Law 2000; 18: 43–56.

Adres: Jerzy Vetulani  
Instytut Farmakologii PAN  
31-343 Kraków, ul. Smętna 12

Otrzymano: 30.10.2012  
Zrecenzowano: 16.12.2012  
Otrzymano po poprawie: 18.12.2012  
Przyjęto do druku: 17.01.2013  
Adiustacja: A. K.