

Pregledni znanstveni članek / Review article

## FIZIOLOGIJA AGRESIVNEGA VEDENJA

## PHYSIOLOGY OF AGGRESSIVE BEHAVIOUR

Raja Gošnak Dahmane, Samo Ribarič

KLJUČNE BESEDE: agresivno vedenje, serotonin, noradrenalin, hipotalamo-hipofizna adrenalna os, estrogen, testosteron, limbični sistem

KEY WORDS: aggressive behaviour, hypothalamic-pituitary-adrenal-axis dysfunction, serotonin, noradrenalin, oestrogen, testosterone, limbic system

## IZVLEČEK

Izražanje agresivnega vedenja je tesno povezano z delovanjem limbičnega sistema in njegovih povezav s skorjo velikih možganov.

Raziskave na ljudeh so odkrile povezavo med atrofijo ali poškodbo limbičnega sistema (ali njegovih povezav z možgansko skorjo) in agresivnim vedenjem. Pri ženskah je izražanje agresivnega vedenja povezano z zvišano plazemsko koncentracijo estrogena, pri moških z zvišano koncentracijo testosterona. Pri agresivnih ljudeh in bolnikih s posttravmatskim sindromom stresa je moteno delovanje hipotalamo-hipofizne adrenalne osi. Osebe, obsojene zaradi agresivnega vedenja, imajo moteno presnovo glukokortikoidov, kateholaminov in serotonina. Pomanjkanje učinkov serotonina v možganih poveča verjetnost nasilja nad samim seboj in do okolice.

## ABSTRACT

In humans, the limbic system with its connections to the cerebral cortex regulates the expression of aggressive behaviour, which can be directed towards oneself or at the community.

Impulsive aggressive behaviour is usually associated with marked atrophy or brain damage of the limbic system or cerebral cortex. In contrast, persons expressing premeditated aggressive behaviour have only slight changes in brain anatomy or blood flow. Increased values of testosterone in males, and oestrogen in females, increase the tendency to exhibit aggressive behaviour. The affect of these sex hormones is most pronounced during the late stages of puberty. Victims of post-traumatic-stress-syndrome-disorder and people convicted of aggressive behaviour have a dysfunctional hypothalamic-pituitary-adrenal-axis. Also, prosecuted aggressive individuals have an altered brain metabolism of serotonin, noradrenaline and cortisol. A lack of serotonin actions on the brain increases the probability of outwardly or inwardly directed aggressive behaviour.

## Vzorca agresivnega vedenja

Pri ljudeh in živalih poznamo dva vzorca agresivnega vedenja: (1) agresivno vedenje kot obramba na resnično ali namišljeno grožnjo, usmerjeno proti okolici ali samemu sebi; in (2) premišljeno napadalno (predatorsko) agresivno vedenje, katerega namen ni obramba ampak poškodba drugega bitja. Pri ljudeh je primer za prvo obliko vedenja impulzivno, nepremišljeno agresivno vedenje kot odgovor na stres, za drugo pa načrtno, premišljeno napadalno vedenje, značilno za množične morilce (Niehoff, 1999).

## Limbični sistem

Za razumevanje agresivnega vedenja moramo razumeti fiziologijo čustev. Pionirsko raziskovalno delo o povezavi med izražanjem čustev in diskretnimi deli možganov se je začelo v drugi polovici 19. stoletja. Broca (1878) je prvi anatomsko in funkcionalno opisal predel možganov, ki ga danes imenujemo limbični sistem. Njegovo delo sta dopolnila Papez (1937) in MacLean (1952; 1990); slednji je uvedel ime limbični sistem. Sodobna funkcionalna nevroanatomija uvršča v limbični sistem naslednje strukture z njihovimi medsebojnimi povezavami: parahipokampalni, cinguladni, subkalozni in dentatni girus; hipokampus, hipotalamus, anteriorni talamus, mamilarna teleza, prefrontalni korteks in amigdala (Niehoff, 1999).

## **Povezava med limbičnim sistemom in skorjo velikih možganov**

V 50. in 60. letih dvajsetega stoletja so uporabili znanje funkcionalne nevroanatomije za kirurško zdravljenje vedenjskih motenj (Terzian, Ore, 1953). Škodljive stranske posledice takih posegov so opozorile zdravnike na pomembno povezavo med amigdali (delom limbičnega sistema) in skorjo velikih možganov. Amigdala ima dvostrano povezavo s senzornim delom skorje velikih možganov (senčni režnji) in hipokampusom in eferentno povezavo z možganskim deblom. Osnovna naloga amigdal pri sesalcih je prepoznati nevarnost in sprožiti v telesu ustrezne odzive - reakcijo boj ali beg (LeDoux, 1996). Amigdala opravlja vrsto pomembnih funkcij, ki so osnova za človekovo odzivanje na okolico: (1) primerjajo nove zaznave (npr. vidne, slušne) s tistimi, ki so shranjene v spominu, (2) novim zaznavam dodajo čustveno komponento, s katero se shranijo v spominu, (3) v telesu sprožijo zaznave ustrezne odzive (endokrine, avtonomne in motorične) in vedenjske vzorce. Normalno delovanje amigdal je ključnega pomena za socialno vedenje (Niehoff, 1999); človeku pomagajo ločiti med sovražnikom in zaveznikom, znanecem in tujcem, resnično in navidezno nevarnostjo. Izolirana poškodba amigdal ne vpliva na stopnjo inteligence, merjeno z inteligenčnimi testi.

## **Anatomske in funkcionalne spremembe možganov, povezane z agresivnim vedenjem**

Raziskave na ljudeh opisujejo povezavo med morfološko spremembo (npr. atrofijo, poškodbo) limbičnega sistema (ali njegovih povezav z možgansko skorjo) in agresivnim vedenjem (Simon, Desilva, 1981; Volkow, Tancredi, 1987; Tancredi, Volkow, 1988; Heinrichs, 1989; Rubenstein, Steiner, Walton, 1990; Wong et al., 1994; Grafman et al., 1996). Nekatere študije kažejo na možno pozitivno povezavo med stopnjo motene funkcije čelnega režnja in frekvenco nasilnega vedenja (Krakowski, Czobor, 1997). V novejšem času so opisali osebe z nasilnim vedenjem brez vidnih poškodb ali patoloških sprememb na možganih (Raine et al., 2000). Pri bolnikih z izbruhi nekontroliranega, impulzivnega agresivnega vedenja so izmerili zmanjšan pretok krvi in zmanjšano porabo glukoze v levem čelnem in senčnem možganskem režnju v primerjavi z zdravimi osebami.

## **Spolni hormoni**

Testosteron je najpomembnejši spolni hormon, odgovoren za razvoj primarnih in sekundarnih moških spolnih znakov ter za rast in dozorevanje večine tkiv v telesu (Berne, Levy, 1998). Pri moških začne kon-

centracija testosterona strmo naraščati z začetkom pubertete (11. leto), doseže plato pri 16. letu in začne padati po 60. letu starosti. Možgani imajo encim aromatazo, ki pretvori testosteron v estradiol in receptorje za testosteron in estrogen v limbičnem sistemu (Lisciotta, Morell, 1994; Panzica, Viglietti - Panzica, 1999; Greco et al., 1998; Holland, Norell, Micevych, 1998). Plazemsko koncentracijo testosterona zviša povečano izločanje gonadotropin sproščajočega hormona iz hipotalamusa in gonadotropina iz hipofize; povišani koncentraciji testosterona in estradiola (estrogena) pa zmanjšata njuno izločanje. Raziskave na mladoletnikih v poznem obdobju pubertete (starost 15-17 let) ugotavljajo povezavo med zvišano serumsko koncentracijo testosterona in nasilnim vedenjem (Brooks, Reddon, 1996) ali zvišano koncentracijo testosterona in povečano verjetnostjo agresivnega odziva na grožnje oziroma provokacije (Olweus et al., 1980; Olweus et al., 1988). Pri odraslih je najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na spremembo plazemske koncentracije testosterona, doživljanje občutka zmage (zvišana koncentracija testosterona) ali poraza (znižana koncentracija testosterona) (Rose et al., 1969; Mazur, Lamb, 1980).

Agresivno vedenje ni omejeno na moški spol. Raziskave kažejo, da med spoloma ni razlike v stopnji izražanja, ampak v obliki izražanja nasilnega vedenja (Niehoff, 1999). V nasprotju z moškimi (Susman et al., 1987) pri ženskah testosteron ne vpliva na stopnjo agresivnega vedenja. Pri mladoletnicah ni povezave med plazemsko koncentracijo testosterona in stopnjo nasilnega vedenja (Berne, Levy, 1998). Tudi pri ženskah, ki so imele zaradi bolezni endokrinih žlez močno zvišano plazemsko koncentracijo testosterona, povečano poraščenost in globok glas, niso izmerili povečane agresivnosti (Berne, Levy, 1998). Pri ženskah je izražanje agresivnega vedenja povezano z zvišano plazemsko koncentracijo estrogena; zvišana koncentracija estrogena poveča verjetnost agresivnega odziva na grožnje oziroma provokacije (Casolini et al., 1993).

## **Patofiziološki odgovor organizma na stres**

### *Motnje delovanja hipotalamo-hipofizne adrenalne osi (HHAO)*

Pri bolnikih s posttravmatskim sindromom stresa (npr. vojni veterani, žrtve spolnega nasilja ali naravnih nesreč) so ugotovili atrofijo hipokampusu z motnjo kratkotrajnega spomina (Gurvits et al., 1996; Bremner, 1999; Bremner et al., 1997) in spremenjen odziv organizma na stres (Goenjian et al., 1996; Yehuda et al., 1995; Stein et al., 1997). V primerjavi z zdravimi osebami imajo nižjo povprečno dnevno koncentracijo kortizola v krvi, večje dnevno nihanje krvne koncentracije kortizola in večjo število glu-

kortikoidnih receptorjev (Grossman, Yehuda, Siever, 1997) v hipotalamusu. Stres pri teh ljudeh povzroči večjo začetno sekrecijo kortikotropin sproščujočega hormona (CSH), vendar paradoksalno nižjo maksimalno krvno koncentracijo kortizola in krajši čas povečane koncentracije kot pri zdravih osebah. Pri teh bolnikih se je HHAO prilagodila na ponavljajoče strese s povečanjem števila glukokortikoidnih receptorjev v hipotalamusu. Zaradi tega se je povečala občutljivost HHAO za kortizol. Bolniki s posttraumatskim sindromom stresa imajo tudi povečano občutljivost HHAO na zunanje dražljaje (večje dnevno nihanje krvne koncentracije kortizola) in sočasno povečano občutljivost hipotalamusa na krvno koncentracijo kortizola (ob stresu imajo nižjo maksimalno in za krajši čas povečano krvno koncentracijo kortizola). Presenetljivo imajo odrasle osebe, obsojene zaradi večkratnih nasilnih dejanj (Virkkunen, 1985; Virkkunen et al., 1994; Bergman, Brismar, 1994) in nepopoljšljivi mladoletniki, ki jih nobena kazen ne more prisiliti, da se prilagodijo družbenemu redu (Vanyukov et al., 1993; McBurnett et al., 2000) podobni odziv HHAO na stres kot bolniki s posttraumatskim sindromom stresa. Nasprotno naj bi imele osebe z občasnimi, nekontroliranimi, impulzivnimi izbruhi agresivnega vedenja višjo in dalj časa povečano krvno koncentracijo kortizola kot zdrave osebe (Niehoff, 1999).

#### *Motnje presnove kateholaminov*

Pri ljudeh so izmerili pozitivno povezavo med zvišano koncentracijo razgradnih produktov noradrenalina v likvorju in stopnjo agresivnega vedenja (Brown et al., 1979). Zvišana koncentracija razgradnih produktov noradrenalina v likvorju naj bi bila posledica povečanega izločanja noradrenalina v možganih. Opisane je primer dedne, neaktivne oblike monoamin-oksidadaze tip A (MAOA), encima ki se nahaja predvsem v kateholaminergičnih nevronih, kjer razgrajuje noradrenalin. Moški s prirojeno neaktivno MAOA so bili duševno zaostali; na stres so se pogosto odzivali z zelo agresivnim vedenjem (Brunner et al., 1993). Povezavo med motnjo delovanja MAOA in agresivnim vedenjem so pokazali tudi na živalskem modelu. Vzgojili so transgene miši, pri katerih se ne izrazi gen za sintezo MAOA. Prizadeti mišji samci so bili bolj agresivni kot zdrave živali (Cases et al., 1995). Agresivno vedenje je povezano tudi z zmanjšano aktivnostjo noradrenalina. Pri asocialnih ljudeh so številne raziskave ugotovile zmanjšano bazalno aktivnost in odzivnost noradrenergičnega sistema na dražljaje v primerjavi z normalnimi osebami (Raine, Venables, Mednick, 1997). Med zmanjšano aktivnostjo noradrenergičnega sistema in stopnjo izražanja asocialnega vedenja je pozitivna povezava, zaradi katere so pri mladoletnikih napovedali razvoj asocialne osebnosti

z več kot 74% verjetnostjo (Raine, Venables, Williams, 1990).

Normalna občutljivost noradrenergičnega sistema v možganih je pomembna za socializacijo. Pri zdravem otroku bo negativna reakcija okolice na njegovo neprimerno vedenje vzbudila neprijetne občutke, pohvala zaradi »lepega vedenja« pa prijetne. Tako se otrok lahko nauči primernih vzorcev vedenja. Otroci z zmanjšano odzivnostjo noradrenergičnega sistema v možganih so manj občutljivi za odzive okolice, zato se težje naučijo primernih vzorcev vedenja (Fowles, 1980).

#### *Motnje presnove serotonina*

Vpletenost serotonina pri izražanju agresivnega vedenja potrjujejo raziskave na ljudeh in živalih. Najbolj pomembna področja možganov za oblikovanje občutka in izražanja vzorcev agresivnega vedenja so amigdala, hipotalamus in centralna sivina v mezencefalonu; vsa tri področja imajo serotoninske receptorje (Brunner, Hen, 1997). Serotonin spodbuja izločanje hormonov HHAO iz hipotalamusa, adenohipofize in skorje nadledvične žleze (Dinan, 1996). Preko spodbujanja izločanja glukokortikoidov blaži občutek in izražanje ogroženosti ali agresivnosti, ki sta posledica delovanja noradrenalina na možgane. Povečano izločanje kortizola spodbuja sintezo serotonina in obratno; aktivnost encima za sintezo serotonina, triptofan-hidroksilaze, je sorazmerna koncentraciji kortizola (Lopez et al., 1997). Pri poskusnih živalih je kronično povečano izločanje kortizola zmanjšalo število serotoninskih receptorjev hipokampusa in povečalo število serotoninskih receptorjev v prefrontalnem korteksu (Mann et al., 1999). Hipokampus ima pomembno dvosmerno povezavo z amigdali, torej bi lahko motnje delovanja hipokampusa vplivale na funkcijo amigdal.

Pomanjkanje učinkov serotonina v možganih poveča verjetnost nasilja nad samim seboj (Mann, 1999; Stockmeier, 1997; Stanley, Virgilio, Gershon, 1982) in do okolice. Čelna režnja možganov samomorilcev imata povečano število postsinaptičnih serotoninskih receptorjev in znižan privzem serotonina v presinaptične nevrone (Stanley, Mann, 1983; Mann et al., 1986; Linnoila et al., 1983). Osebe, obsojene zaradi nenačrtovanih nasilnih dejanj, imajo nižjo koncentracijo serotonina v likvorju kot zdrave osebe (Asberg, Traskman, Thoren, 1976). Nasprotno so imele osebe, obsojene zaradi načrtovanih nasilnih dejanj, normalno koncentracijo serotonina v likvorju (Asberg, Traskman, Thoren, 1976). Najnižjo koncentracijo serotonina so imeli tisti prestopniki, ki so poskušali narediti samomor (Asberg, Traskman, Thoren, 1976). Prav tako so najnižjo koncentracijo serotonina v likvorju imeli bolniki z depresijo, ki so poskušali narediti samomor (Strasburger, Donnerstein, 1999).

## Prikazovanje nasilja preko javnih medijev

Javni mediji (predvsem televizija) so pomemben dejavnik okolja pri oblikovanju otrokovega in mladostnikovega odnosa do nasilja. To je posledica kombinacije številnih nasilnih dejanj v televizijskih programih in velikega števila ur, ki jih mladoletniki prebijejo pred televizijskim ekranom. Dolgotrajno gledanje televizije spodbuja agresivno miselnost in agresivno vedenje ter občutek ogroženosti ali ravnodušnost za nasilje v vsakdanjem življenju. V ZDA se ocenjuje, da je 5–15 % nasilnih dejanj posledica vpliva prikazovanja nasilja preko javnih medijev (Strasburger, Donnerstein, 1999; Anderson, Buchmann, 2002; Holden, 2005).

## Zaključki

Pri ljudeh poznamo dva vzorca agresivnega vedenja: agresivno vedenje kot obramba na resnično ali namišljeno grožnjo, usmerjeno proti okolici ali samemu sebi; in premišljeno napadalno (predatorsko), agresivno vedenje, katerega namen ni obramba, ampak poškodba drugega bitja. Pri omenjenih oblikah nasilnega vedenja so opisali različne anatomske, funkcionalne in biokemične spremembe. Poškodba ali atrofija limbičnega sistema in njegovih povezav z možgansko skorjo, pretirani učinki noradrenalina in kortizola ter pomanjkanje učinkov serotonina v možganih so pogosto povezani z izražanjem nenačrtnega pretirano agresivnega vedenja. Nasprotno imajo osebe, obsojene zaradi večkratnih načrtnih nasilnih dejanj, pogosto le majhne patološke spremembe v anatomiji ali v prekrvitvi limbičnega sistema (in z njim povezanih predelov možganske skorje) ter pomanjkanje učinkov noradrenalina in kortizola v možganih.

## Literatura

- Anderson CA, Buchmann BJ. The effects of media violence on society. *Science*. 2002;295:2377-9.
- Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(10):1193-7.
- Bergman B, Brismar B. Hormone levels and personality traits in abusive and suicidal male alcoholics. *Alcohol. Clin Exp Res*. 1994;18(2):311-6.
- Berne RM, Levy MN. *Physiology*. New York: Mosby; 1998: 881-7, 954-62, 982-6.
- Bremner JD. Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry*. 1999; 45(7):797-805.
- Bremner JD, Randall P, Vermetten E, et al. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse—a preliminary report. *Biol Psychiatry*. 1997;41(1):23-32.
- Broca P. Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. *Revue d'Anthropologie* 2. 1878:385-498.
- Brooks JH, Reddon JR. Serum testosterone in violent and nonviolent young offenders. *J Clin Psychology*. 1996;52(4):475-83.
- Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, Goyer PF, Major LF. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Research*. 1979;1(2):131-9.
- Brunner D, Hen R. Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;836:81-105.
- Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*. 1993;262(5133): 578-80.
- Cases O, Seif I, Grimsby J, et al. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*. 1995;268(5218):1763-6.
- Casolini P, Piazza PV, Kabbaj M, et al. The mesolimbic dopaminergic system exerts an inhibitory influence on brain corticosteroid receptor affinities. *Neuroscience*. 1993;55(2):429-34.
- Dinan TG. Serotonin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Life Sci*. 1996;58(20):1683-94.
- Fowles DC. The three arousal model: implications of Gray's two-factor learning theory for heart rate, electrodermal activity, and psychopathy. *Psychophysiology*. 1980;17(2):87-104.
- Goenjian AK, Yehuda R, Pynoos RS, et al. Basal cortisol, dexamethasone suppression of cortisol, and MHPG in adolescents after the 1988 earthquake in Armenia. *Am J Psychiatry*. 1996;153(7): 929-34.
- Grafman J, Schwab K, Warden D, Pridgen A, Brown HR, Salazar AM. Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology*. 1996;46(5):1231-8.
- Greco B, Edwards DA, Michael RP, Clancy AN. Androgen receptors and estrogen receptors are colocalized in male rat hypothalamic and limbic neurons that express Fos immunoreactivity induced by mating. *Neuroendocrinology*. 1998;67(1):18-28.
- Grossman R, Yehuda R, Siever L. The dexamethasone suppression test and glucocorticoid receptors in borderline personality disorder. *Ann of N Y Acad Sci*. 1997;821:459-64.
- Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H, et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1996;40(11): 1091-9.
- Heinrichs RW. Frontal cerebral lesions and violent incidents in chronic neuropsychiatric patients. *Biol Psychiatry*. 1989;25(2): 174-8.
- Holden C. Controversial study suggests seeing gun violence promotes it. *Science*. 2005;308:1239-40.
- Holland K, Norell A, Micevych P. Interaction of thyroxine and estrogen on the expression of estrogen receptor alpha, cholecystokinin, and preproenkephalin messenger ribonucleic acid in the limbic-hypothalamic circuit. *Endocrinology*. 1998;139(3): 1221-8.
- Krakowski M, Czobor P. Violence in psychiatric patients: the role of psychosis, frontal lobe impairment, and ward turmoil. *Compr Psychiatry*. 1997;38(4):230-6.
- LeDoux J. *The emotional brain*. New York: Simon & Shuster; 1996: 200-8, 225-66.
- Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci*. 1983;33(26):2609-14.
- Lisciotto CA, Morrell JI. Sex differences in the distribution and projections of testosterone target neurons in the medial preoptic area and the bed nucleus of the stria terminalis of rats. *Horm Behav*. 1994;28(4):492-502.
- Lopez JF, Vazquez DM, Chalmers DT, Watson SJ. Regulation of 5-HT receptors and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Implications for the neurobiology of suicide. *Ann NY Acad Sci*. 1997;836:106-34.
- MacLean PD. Some psychiatric implications of physiological studies on the frontotemporal portion of the limbic system (visceral brain). *Elektroencephalography Clin Neurophysiol*. 1952;4: 407-18.
- MacLean PD. *The Triune Brain in Evolution: Role in Paleocerebral Functions*. New York: Plenum Press; 1990.

31. Mann JJ, Stanley M, McBride PA, McEwen BS. Increased serotonin<sub>2</sub> and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43(10):954-9.
32. Mann JJ, Oquendo M, Underwood MD, Arango V. The neurobiology of suicide risk: a review for the clinician. *J Clin Psychiatry*. 1999;60Suppl 2:7-11.
33. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacol*. 1999;21(2 Suppl):99S-105S.
34. Mazur A, Lamb TA. Testosterone, status, and mood in human males. *Horm Behav*. 1980;14(3):236-46.
35. McBurnett K, Lahey BB, Rathouz PJ, Loeber R. Low salivary cortisol and persistent aggression in boys referred for disruptive behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(1):38-43.
36. Niefhoff D. *The biology of violence*. New York: Simon & Shuster, 1999: 1-53, 86, 99, 168, 185.
37. Olweus D, Mattsson A, Schalling D, Low H. Circulating testosterone levels and aggression in adolescent males: a causal analysis. *Psychosom Med*. 1988;50(3):261-72.
38. Olweus D, Mattsson A, Schalling D, Low H. Testosterone, aggression, physical, and personality dimensions in normal adolescent males. *Psychosom Med*. 1980;42(2):53-69.
39. Panzica GC, Viglietti-Panzica C. Gonadal steroid-dependent neuronal circuitries in avian limbic and preoptic regions. *Eur J Morphol*. 1999;37(2-3):112-6.
40. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry*. 1937;38:725-43.
41. Raine A, Lencz T, Bihrlé S, LaCasse L, Colletti P. Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(2):119-27.
42. Raine A, Venables PH, Mednick SA. Low resting heart rate at age 3 years predisposes to aggression at age 11 years: evidence from the Mauritius Child Health Project. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry*. 1997;36(10):1457-64.
43. Raine A, Venables PH, Williams M. Relationships between central and autonomic measures of arousal at age 15 years and criminality at age 24 years. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(11):1003-7.
44. Rose RM, Bourne PG, Poe RO, Mougey EH, Collins DR, Mason JW. Androgen responses to stress. II. Excretion of testosterone, epitestosterone, androsterone and etiocholanolone during basic combat training and under threat of attack. *Psychosom Med*. 1969;31(5):418-36.
45. Rubenstein JL, Steiner H, Walton C. Depression, episodic behavioral dyscontrol, and polydipsia following right temporal lobe damage. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry*. 1990;29(3):472-4.
46. Simon RH, Desilva M. Intracranial tuberculoma coexistent with uncinate seizures and violent behavior. *JAMA*. 1981;245(12):1247-8.
47. Stanley M, Mann JJ. Increased serotonin<sub>2</sub> binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet*. 1983;1(8318):214-6.
48. Stanley M, Virgilio J, Gershon S. Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. *Science*. 1982;216(4552):1337-9.
49. Stein MB, Yehuda R, Koverola C, Hanna C. Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse. *Biol Psychiatry*. 1997;42(8):680-6.
50. Stockmeier CA. Neurobiology of serotonin in depression and suicide. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;836:220-32.
51. Strasburger VC, Donnerstein E. Children, adolescents, and the media: issues and solutions. *Pediatrics*. 1999;103(1):129-39.
52. Susman EJ, Inoff-Germain G, Nottelmann ED, Loriaux DL, Cutler GB Jr, Chrousos GP. Hormones, emotional dispositions, and aggressive attributes in young adolescents. *Child Develop*. 1987;58(4):1114-34.
53. Tancredi LR, Volkow N. Neural substrates of violent behavior: implications for law and public policy. *Int J Law & Psychiatry*. 1988;11(1):13-49.
54. Terzian H, Ore GD. Syndrome of Klüver and Bucy reproduced in man by bilateral removal of the temporal lobes. *Neurology*. 1953;5:373-80.
55. Vanyukov MM, Moss HB, Plail JA, Blackson T, Mezzich AC, Tarter RE. Antisocial symptoms in preadolescent boys and in their parents: associations with cortisol. *Psychiatry Res*. 1993;46(1):9-17.
56. Virkkunen M, Rawlings R, Tokola R, et al. CSF biochemistries, glucose metabolism, and diurnal activity rhythms in alcoholic, violent offenders, fire setters, and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):20-7.
57. Virkkunen M. Urinary free cortisol secretion in habitually violent offenders. *Acta Psychiatr Scand*. 1985;72(1):40-4.
58. Volkow ND, Tancredi L. Neural substrates of violent behaviour. A preliminary study with positron emission tomography. *Brit J Psychiatry*. 1987;151:668-73.
59. Wong MT, Lumsden J, Fenton GW, Fenwick PB. Electroencephalography, computed tomography and violence ratings of male patients in a maximum-security mental hospital. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;90(2):97-101.
60. Yehuda R, Boisoneau D, Lowy MT, Giller EL Jr. Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(7):583-93.