



Carmen Calvo, *La vierge folle*, 2001. Tècnica mixta, muntatge, objectes. 130 x 65 cm.

# NEUROREGULADORS CEREBRALS DE L'AGRESSIÓ

## PSICOFARMACOLOGIA DE LES CONDUCTES AGRESSIVES

José Martín Ramírez

*NEUROREGULATORS OF AGGRESSION. PSYCHOPHARMACOLOGY TO TACKLE AGGRESSIVE BEHAVIOUR. AGGRESSION IS A PARTICULARLY COMPLEX BEHAVIOURAL OUTPUT THAT DEPENDS ON A RICH VARIETY OF NEUROREGULATORS (AND THEIR RECEPTORS) ACTING IN SPECIFIC AREAS OF THE BRAIN, RELATED TO ALARM/DEFENSIVE AS WELL AS OFFENSIVE TACTICS. FIRST OF ALL, WE REVIEW DATA LINKING SEROTONIN FUNCTION WITH THE INHIBITION OF VIOLENT AND IMPULSIVE ACTS. WE ALSO DISCUSS DATA CONCERNING OTHER CENTRALLY ACTING MONOAMINES, PEPTIDES AND NEUROHORMONES, WHICH USUALLY ACTIVATE AGGRESSIVE BEHAVIOUR. HOW THESE NEUROCHEMICAL SYSTEMS WORK AND INTERACT DEPEND BOTH ON LONG-LASTING INDIVIDUAL PROFILES AND EXPERIENCE-DRIVEN INPUTS. TO CONCLUDE WE LOOK AT THE PROSPECTS OF A SELECTIVE PSYCHOPHARMACOLOGY FOR PATHOLOGICAL AGGRESSIVENESS, WHICH MAY BE ACHIEVED THROUGH RECENT ADVANCES MADE IN THE MOLECULAR DESCRIPTION OF CRUCIAL TARGETS WITHIN THE NEUROBIOLOGY OF AGGRESSION.*

Al cervell s'han pogut identificar diversos engranatges dedicats a modular l'equilibri entre activació i inhibició de l'agressió mitjançant substàncies químiques, conegudes com a neuroreguladors. Els plantejaments simplificadors inicials pretenien relacionar cada conducta específica amb l'activitat de transmissors químics particulars en regions cerebrals concretes. Els diferents tipus d'agressió diferien, segons aquests plantejaments, en el seu substrat neuroquímic, igual com ho fan en el neuroanatòmic. Fins i tot es va arribar a conèixer la serotonina com la «neurohormona de la civilització», considerant el seu eventual paper en l'agressió i en la conducta sexual. Estudis més recents sobre les bases neuroquímiques de les conductes agressives rebutgen aquests plantejaments trivialitzadors. Avui dia s'accepta el que es coneix com a «teoria de models de neuromodulació múltiple», segons la qual fins i tot les pautes comportamentals més senzilles es troben sotmeses a un complex control neurohormonal i influïdes per més d'una substància química en complexa interacció mútua. Per tant, els diferents neurotransmissors, neuromodula-

**«FINS I TOT LES PAUTES DE COMPORTAMENT MÉS SENZILLES ES TROBEN SOTA UN COMPLEX CONTROL NEUROHORMONAL I INFLUÏDES PER MÉS D'UNA SUBSTÀNCIA QUÍMICA»**

dors o neurohormones no actuen en solitari, sinó que en qualsevol conducta mostren una complexa interacció entre si. D'aquesta manera, per exemple, un recanvi deficient de serotonina ocasionaria alteracions no sols en el lllindar d'irritabilitat, sinó també en la regulació del metabolisme de la glucosa i en els cicles d'activitat/son al llarg del dia, entre altres funcions.

Atesa aquesta interdependència entre els distints sistemes neuronals i humorals, el fet d'observar un canvi en un neurotransmissor determinat no significa necessàriament que siga el responsable directe dels canvis igualment observats en un tipus de conducta. Més encara, en el cas de l'agressió, la valoració comportamental es complica encara més, perquè no reflecteix una inducció motivacional unitària i clara, ja que

els actes agressius poden expressar pulsions molt distintes entre si (ira, atac, defensa, predació...) i desencadenar-se davant incitacions molt diferents (impulsivitat o premeditació) i per factors ben complexos, tant de manera natural (per influx genètic o ambiental peculiars en cada subjecte) com artificial. D'això que no sorprenga que, per més que certs





tipus de neurotransmissors poden mostrar efectes diferencials relativament consistents sobre tipus de comportament singulars, encara no s'haja trobat cap neuroamina o neuropèptid, ni un perfil o constel·lació d'activitat neurotransmissora que siguin específicament «agressius», ni cap fàrmac que serveixi per a controlar etiològicament tota forma d'agressivitat.

Una altra dificultat amb què encara ens trobem és que, tot i que som testimonis d'un avenç considerable en la comprensió dels mecanismes d'acció de substàncies neuroreguladores, encara és prompte per a fer-ne una aplicació terapèutica perquè es necessiten estudis detallats sobre els efectes comportamentals de fàrmacs que aporten informació crítica sobre les unitats funcionals mediadores de la conducta agressiva.

#### ■ SEROTONINA I AGRESSIÓ IMPULSIVA

Es considera la serotonina com un inhibidor de la majoria de les formes d'agressió: l'augment de l'activitat serotoninèrgica redueix la impulsivitat, mentre que, al contrari, la disminució d'aquesta hormona augmenta la freqüència i intensitat de les reaccions agressives i antisocials, més les de tipus impulsiu (explosiu i incontrolable) que les premeditades. En concret, el nostre grup ha investigat l'efecte d'alguns serotoninèrgics, com ara la buspirona i la gesspirona, en el desenvolupament i en la conducta maternal en hámsters, utilitzant tècniques etològiques que permeten observar l'acció d'aquestes substàncies en situacions tan naturals com siga possible.

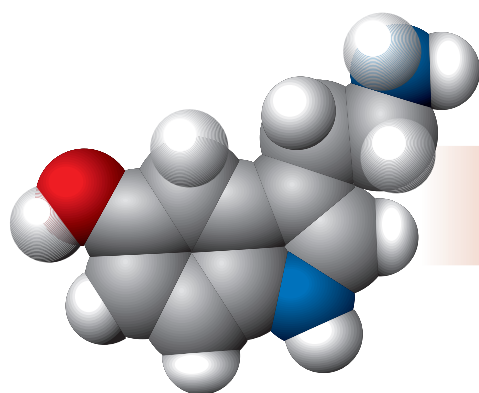
La serotonina va ser identificada en el sèrum sanguini en els anys quaranta del segle passat i va ser

considerada com una substància vasoconstrictora, és a dir, que augmentava el to dels vasos. Després es va observar que aquesta indolamina era idèntica a una altra substància activa descoberta anteriorment en l'aparell digestiu. I posteriorment, en els seixanta, es va descobrir la seua activitat cerebral. Es va observar que els nivells de serotonina i dels seus productes de rebuig eren menors als cervells dels suïcides que en els d'altres persones que morien de cardiopaties; i que

els sistemes serotoninèrgics dels qui han intentat suïcidar-se mostaven una major resposta quan aquest intent era recent que quan ho havien intentat bastant temps arrere. Basant-se en aquest fet, Kevin M. Malone va proposar una teoria de «catarsi biològica», segons la qual l'acte d'intentar suïcidar-se pot portar un individu deprimat a sentir-se millor mitjançant un augment de la seua activitat serotoninèrgica; la baixa concentració de serotonina pot estar associada amb un augment del risc de suïcidis, violència interpersonal no provocada i alcoholisme inicial.

La primera evidència clara en favor d'aquesta hipòtesi en humans la va aportar Marie Asberg l'any 1976, quan va descobrir que en el curs de la depressió hi havia una disfunció dels sistemes serotoninèrgics. El líquid cefaloraquídi (LCR) dels depressius suïcides i dels qui van intentar reiteradament suïcidar-se i tenien caràcter impulsiu (explosiu i incontrolable) i violent, mostrava un nivell molt baix d'un producte de la degradació de la serotonina, el 5HIAA (àcid 5-hidroxiindolacètic). Nombrosos estudis posteriors han confirmat aquestes troballes. Hi ha una correlació entre l'alteració del funcionament dels sistemes serotoninèrgics i diverses formes d'agressivitat, traduïda

### «LA SEROTONINA ES CONSIDERA COM UN INHIBIDOR DE LA MAJORIA DE FORMES D'AGRESSIÓ»



**Depressió**  
**Ansietat**  
**Violència**  
**Agressió**  
**Addicció**  
**Suïcidi**  
**Impulsivitat**  
**Compulsivitat**  
**Cooperativitat**  
**Timidesa**  
**Dominació social**

Aspectes del comportament en què sembla estar implicada la serotonina (5HT).



en comportament impulsiu, conducta antisocial, recerca de sensacions fortes i pas a l'acte hostil. En piròmans, incendiàries impulsius, així com en població reclusa que ha comès actes violents impulsius sense premeditació, especialment en reincidents classificats de personalitat «antisocial» hi ha un nivell molt baix de 5HIAA en el LCR, especialment en l'escorça i en el nucli de la rafe (una estructura molt implicada en la disfunció del sistema serotoninèrgic).

També s'ha observat en animals: si se'ls dona a triar entre una petita recompensa, immediatament accessible, i una altra major però obtenible només després d'un cert temps, els fàrmacs que augmenten l'activitat serotoninèrgica redueixen la impulsivitat i reforcen la tolerància a una situació d'espera; al contrari, els que produeixen una disminució serotoninèrgica augmenten la freqüència i intensitat de les reaccions agressives. Això suggereix que la ingestió de fàrmacs serotoninèrgics podria ajudar a calmar els qui en prenguen. Ara bé, cal ser prudent a l'hora d'administrar-los, perquè, en quantitats excessives, la serotonina podria causar altres desordres, com ara anorèxia, esquizofrènia, insomni o depressió.

Craig Ferris ha observat en espècies d'allò més variades (rates, hámsters, i rosegadors com els ratolins de camp) que la serotonina interactua amb un altre neurotransmissor, la vasopressina, en el control de l'agressió. Les seues observacions mostren efectes oposats entre si: mentre que la serotonina inhibeix l'activitat de les neurones vasopressinèrgiques, disminuint així el nivell d'agressivitat, la vasopressina l'augmenta. Una cosa semblant ocorre en l'espècie humana, tal com ha revelat Emil Coccaro en el cas dels barons: la freqüència d'impulsos violents amb trastorns de personalitat i historial violent disminuïa després de l'administració de fluoxetina (el «fàrmac miraculós» dels anys noranta, conegut com Prozac); aquesta substància en realitat actua com a inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina. Una cosa semblant ocorria administrant fenfluramina, que allibera serotonina mitjançant l'estimulació de les terminacions nervioses. Així doncs, sembla que els subjectes amb tendències més agressives mostren un sistema serotoninèrgic més feble i un major nivell de vasopressina en el LCR. Com a hipòtesi, un antagonista de la vasopressina tindria efectes antiagressius.

Així, el sistema serotoninèrgic participa en la inhibició de l'agressió impulsiva: a major nivell serotoninèrgic, menor comportament impulsiu; si fallara, per tant, es produiria una impulsivitat motora, caracteritzada per una resposta ràpida i imprecisa. I, almenys com a conjectura, seria esperable que, si la

#### Inhibidors de l'agressió

Oxitocina
Serotonina
Fluoxetina (Incrementa els nivells de serotonina atès que impedeix la recaptació)
Fenfluramina (Incrementa els nivells de serotonina afavorint-ne l'alliberament)
Haloperidol (Antagonista de la dopamina)
Naloxona i naltrexona (Antagonista d'opiacis)
GABA

#### Estimuladors de l'agressió

Vasopressina
Dopamina
Noradrenalina
Acetilcolina
Carbacol (Estimulant del sistema parasimpàtic)
Opiacis
Picrotoxina (Antagonista del GABA)
Testosterona

Substàncies moduladores de l'agressivitat.

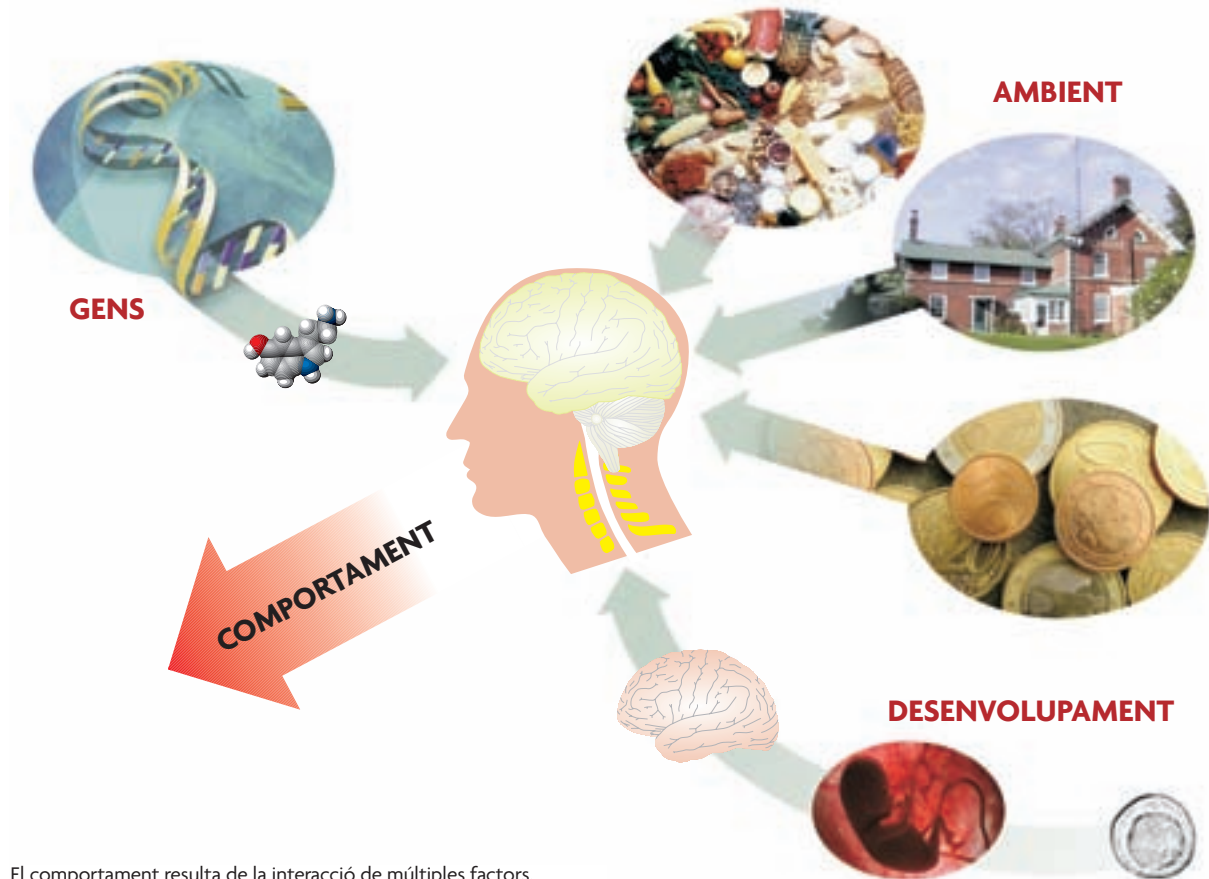
serotonina serveix per a inhibir, hi haguera altres neurotransmissors (dopamina, noradrenalina, opiacis) que desencadenarien la impulsivitat esmentada.

Una troballa de genètica clínica, però, sembla complicar aquesta conclusió. El 1993 Han Brunner va observar una proclivitat a la violència impulsiva en els barons d'una família holandesa amb una mutació que donava inactivitat de l'enzim MAO-A. Alguns mitjans de comunicació no especialitzats van presentar aquesta associació com la revelació de l'existència d'un «gen per a l'agressió». No obstant això, en la discussió d'aquest fet, a penes es comentava que la MAO-A és un enzim que, entre altres funcions, desintegra la serotonina, la qual cosa portava a deduir que els afectats de l'esmentada família en principi devien tenir un nivell de serotonina excessivament alt. No era així, però: mecanismes neurals compensatoris, davant l'absència radical de MAO-A durant tota la vida, portaven a un recanvi serotoninèrgic clarament deficitari. Cal puntualitzar, a més, que les deficiències de MAO-A en poblacions normatives ocorren únicament en menys d'un de cada tres-cents homes. En tot cas, les anomalies serotoninèrgiques per si soles no deuen ser un marcador prou discriminatori per al ramell violent.

#### ■ ELS SISTEMES (ACTIVADORS) MONOAMINÈRGICS

Tot i que encara no es coneix el possible paper concret de les catecolamines (un dels principals problemes és que la mateixa conducta agressiva influeix sobre la dinàmica dels sistemes catecolaminèrgics), continua viva la idea que dopamina i noradrenalina participen com a activadors en diverses formes d'agressió.

El sistema dopaminèrgic, en concret, actua en els efectes reforçadors –l'agressió en seria un– i psicom-



El comportament resulta de la interacció de múltiples factors.

tors dels sistemes opioïdes; d'això ve el potent efecte antiagressiu tant d'antagonistes dopaminèrgics, com l'haloperidol, o d'antagonistes opioïcs, com la naloxona i la naltresona. Diversos estudis preclínic han relacionat l'agressivitat amb el sistema noradrenèrgic. D'aquesta manera l'estimulació amigdalina en el gat desencadena una reacció agressiva, associada a una caiguda en els nivells de noradrenalina. En humans, també s'ha observat que augmenta el nivell de 3-hidroxi-4-metoxifenilglicol (MHPG), un metabòlit de la noradrenalina, en l'orina de suïcides i de soldats amb un comportament agressiu accentuat, mentre que, al contrari, l'administració d'antagonistes  $\beta$ -adrenèrgics, com el propranolol, redueix la conducta agressiva episòdica.

#### ■ ALTRES PROTAGONISTES EN LA MODULACIÓ AGRESSIVA

Tampoc no es pot excloure l'eventual implicació d'altres sistemes de neurotransmissors clàssics en l'agressió, si bé les dades disponibles es redueixen a experimentació animal. Només cal que diguem que: *a)* el sistema colinèrgic sembla augmentar l'agressivitat: agents parasimpaticomimètics, com el carbacol, induïxen una conducta agressiva en gats i rates; mentre que *b)* els sistemes GABAèrgics centrals influeixen en la inhibició de diversos models d'agressió: la concentració

de l'àcid  $\gamma$ -aminobutíric (GABA) o dels seus agonistes benzoacepínic en el bulb de la rata inhibeixen certes conductes agressives, mentre que la injecció del seu antagonista, la picrotoxina, mostra l'efecte contrari; *c)* també s'han observat alteracions de la conducta agressiva relacionades amb els opioïdes endògens: la presència d'endorfines en ratolins espantats produeix una analgèsia duradora, que al seu torn es veu antagonitzada per la naloxona. I no falten fins i tot dades per a postular la participació del sistema glutamatèrgic i d'altres sistemes de neuroregulació.

En resum, els avenços en la comprensió dels mecanismes d'acció de certs tipus de neurotransmissors —que mostren efectes diferencials relativament consistents sobre diferents tipus de conductes agonístiques— i en la recerca de connexions entre gens, activitat neurotransmissora, agressió i impulsivitat mostren un futur optimista. Encara és prompte, però, per a aplicar aquests progressos en el control comportamental. No obstant això, confiem que l'enfocament neuroquímic permeta aprofundir en els mecanismes nerviosos que participen en el control dels distints tipus de conducta agressiva i en el tractament de les seues possibles alteracions patològiques, perquè no en va es pensa que la majoria dels efectes terapèutics dels fàrmacs són producte de la interacció que estableix amb els mecanismes de neurotransmissió.





## ■ EL FUTUR: PSICOFARMACOLOGIA SELECTIVA DE LES PATOLOGIES AGRESSIVES?

Una de les principals tasques de la psicofarmacologia consistirà a comprendre els processos que permeten que aquestes complexes interaccions moleculars es tradueixen en conductes. També és de particular interès l'estudi dels factors que poden influir en aquests efectes: per exemple, l'edat, l'exposició prèvia a un fàrmac, la genètica, la nutrició i qualsevol altra influència ambiental, així com la dosi emprada, perquè l'efecte d'un fàrmac no sempre és lineal a la quantitat emprada (per exemple, mentre que una dosi moderada de dopamina augmenta l'agressivitat, una dosi molt elevada podria calmar-la); fins i tot, a vegades, pot arribar a alterar la coordinació del rendiment motor.

Un enfocament que s'ha demostrat útil en l'avaluació de l'acció psicotròpica dels fàrmacs és la utilització del paradigma «resident-intrús». Un enfocament que s'ha demostrat útil en l'avaluació de l'acció psicotròpica dels fàrmacs és la utilització del paradigma «resident-intrús», que consisteix a introduir un animal («l'intrús») en el territori (caixa) d'un altre («el resident») per estudiar el comportament agressiu que aquesta situació provoca. Els mateixos fàrmacs tindran efectes diferents segons s'apliquen a l'intrús o al resident. Així, per exemple, mentre que l'agressivitat del resident es veu disminuïda després d'administrar-li tant ansiolítics (clorodiazepòxid), com antipsicòtics (haloperidol) i antidepressius (imipramina), en el cas de l'intrús, si se li administren aquests fàrmacs, augmenta l'agressivitat en el primer cas, però no varia en els altres dos.

Centrant-nos en la clínica humana, la majoria dels psicofàrmacs mostren efectes semblants davant dos símptomes emocionals, en aparença molt diferents entre si, com poden ser la lluita (atac agressiu) i la por (ansietat): els uns inhibeixen tots dos (beta-bloquejants, tranquil·litzants, antidepressius sedants, hipnòtics, analgèsics, anticonvulsius...); els altres els activen i els provoquen (simpaticomimètics, antidepressius activadors, psicoestimulants...). Una cosa semblant es pot observar en moltes reaccions psicològiques: mentre que alguns factors psicosocials augmenten ambdós fenòmens (aïllament, frustració, sentir-se sense ajuda, amenaça, dolor...), altres els disminueixen (afecte, amor, fe en alguna cosa, sentir-se acompanyat...). Una

possible explicació és que ambdues reaccions –por i lluita– són respostes que es troben dins d'un mateix procés continu; de fet no és difícil que, davant una situació de perill, posem per cas, es passe de l'una a l'altra de manera reversible.

Però, siga o no vàlida aquesta explicació, el que ens interessa formular aquí és una mena de regla que pot ser d'utilitat al clínic: si un fàrmac té efectes antiagressius, es pot esperar confiadament que també siga ansiolític, i viceversa; els fàrmacs ansiolítics també mostren efectes antiagressius. Tot això siga dit amb les excepcions que ens permet una generalització que, encara que existeixen, pensem que confirmen la regla; per exemple la utilització de dosis molt més elevades que les normalment usades en terapèutica poden desencadenar efectes oposats; o la presència d'una lesió nerviosa pot produir respostes sensibles estranyes i, en conseqüència, reaccions inesperades. A més d'aprofundir en l'acció comportamental dels fàrmacs actualment disponibles, val la pena investigar en nous compostos que semblen mostrar efectes antiagressius relativament específics.

En resum, si els anys setanta del passat segle van ser testimoni d'un renaixement del «dynamisme neuroquímic» formulat palmàriament (per exemple, la dopamina com a activador i la serotonina com a inhibidor de l'agressió), durant el passat decenni hem assistit a l'aparició d'altres múltiples protagonistes

dins del perfil neuroquímic de l'agressió. L'estratègia per a investigar-los, però, continua sent bàsicament la mateixa: s'intenta relacionar comportaments agonístics específics –i les seues alteracions– amb l'activació d'engrenatges neurals particulars. Aquest enfocament no pot oblidar la rellevància de l'experiència sobre els mecanismes de la neuroregulació química. ☉

### «CONFIEM QUE L'ENFOCAMENT NEUROQUÍMIC PERMETA APROFUNDIR EN ELS MECANISMES NERVIOSOS QUE PARTICIPEN EN EL CONTROL DELS DISTINTS TIPUS DE CONDUCTA AGRESSIVA»

#### BIBLIOGRAFIA

- BAUMGARTEN, H. G.; GOTHERT, M. (eds.), 1997, *Serotonergic Neurons and 5-HT receptors in the CNS*, Berlín, Springer.  
 MATTSON, M. E. (ed.), 2003, *Neuroscience and Psychiatry*, Totowa, Humana Press.  
 NELSON, R., 1995, *An Introduction to Behavioral Endocrinology*, Sinauer.  
 RALEY, J. J. (ed.), 1995, *Neuropsychiatry of Behaviour Disorders*, Cambridge, Blackwell.

**J. Martín Ramírez.** Grupo Complutense de Investigación sobre Neuropsicopedagogia de la Agresión, Departamento de Psicobiología i Instituto de Estudios Biofuncionales, Universidad Complutense de Madrid.