

FORORD

Inspirasjonen til å skrive denne oppgaven stammer fra en grunnleggende interesse for antisosiale lidelser. Det eksisterer en utbredt oppfatning blant mange fagfolk om at individer med alvorlige antisosiale trekk er vanskelige, om ikke umulige, å behandle ved hjelp av terapeutiske intervensjoner. På bakgrunn av dette ønsket jeg å utforske hvorvidt en nevrobiologisk tilnærming kan være et hensiktsmessig steg videre i søken etter lovende behandlingsintervensjoner for denne gruppen individer. Undertegnede har spesifisert problemstillingen og gjennomgått litteraturen med et mål om å sette fokus på en alternativ tilnærming til behandling av personer med psykopati og assosierte antisosiale diagnoser. Arbeidet har vært tidkrevende, og litteraturen på dette temaet er ofte svært teknisk og sprikende. Jeg vil med det rette en stor takk til min veileder Kirsten Rasmussen, som har vært til stor hjelp underveis i prosessen for å produsere et så gjennomarbeidet, lesbart og forståelig produkt som mulig.

SAMMENDRAG

Bakgrunn: Psykoterapeutiske og atferdsbaserte intervensjoner har vist seg å ha liten effekt ved antisosiale lidelser. Individuer med antisosiale lidelser anses derfor som en relativt behandlingsresistent pasientgruppe, hvilket tyder på et behov for utvikling av alternative behandlingstilnærminger. Med bakgrunn i dette søker følgende studie å utforske evidensgrunnlaget for farmakologiske behandling av antisosiale lidelser og trekk.

Metode: Litteratursøk i databasene BIBSYS, ProQuest, Web of Science, PsychNET, PubMed/MEDLINE og Science Direct har blitt foretatt. Et stort volum av litteratur har blitt gjennomgått i forsøk på å identifisere både hvilke nevrobiologiske avvik som fremstår i behov for farmakologisk intervensjon blant antisosiale individer, og hvilke medikamenter som kan være indisert.

Resultater: Det er grunn til å mistenke at antisosiale diagnoser kan romme distinkt ulike antisosiale fenotyper. Litteraturen indikerer at både forhøyet og redusert aktivering og reaktivitet i sentralt og autonomt nervesystem kan knyttes til antisosial atferd. Avvik i frontale og limbiske hjernestrukturer, samt i HPA-aksen, trer frem som særlig sentralt. Medikamenter med virkningsmekanismer som har potensiale for å normalisere disse avvikene er derfor av spesiell interesse. Forstyrrelser i sentrale og autonome fryktsystemer, patologisk aggresjon, høy impulsivitet, og mangel på empati og prososiale følelser later til å kunne være lovende mål for farmakologisk intervensjon. Medikamenters virkning vil avhenge av hvilket avvik som ligger til grunn for et gitt individs antisosiale symptombylle. Dette fordrer at behandlere foretar et nøye utredningsarbeid i forkant av oppstart av medikamentell behandling.

Konklusjon: Mye forskning gjenstår før en kan si noe sikkert om hvorvidt medikamentell behandling kan være en aktuell tilnærming i behandling av antisosiale lidelser. Samtidig tyder mye på at intervensjoner rettet mot karakteristiske nevrobiologiske avvik er en lovende fremtidig retning som burde utforskes videre.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	1
SAMMENDRAG	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
1. INNLEDNING	7
1.1 Begrepet psykopati og assosierte trekk og atferdskarakteristikker	7
1.2 Øvrige antisosiale diagnoser og konseptualiseringer	8
1.3 En oppsummering av biologiske og nevrologiske korrelater og avvik knyttet til psykopati og patologisk antisosial atferd	12
1.4 Viktigheten av å finne effektive behandlingsmetoder for antisosiale lidelser	14
2. METODE	15
3. RESULTATER	16
3.1 Relevante funksjonelle og strukturelle biologiske avvik ved antisosiale lidelser ..	17
3.2 Avvik i neurotransmittersystem og indikerte neurotransmittermodulerende medikamenter	19
3.2.1 Serotoninsystemet	19
3.2.2 Dopaminsystemet	23
3.2.3 Noradrenalinssystemet.....	24
3.2.4 Gamma amino butyric acid (GABA)	25
3.3 Hormonelle avvik	27
3.3.1 Kortisol.....	27
3.3.2 Testosteron	28
3.3.3 Vasopressin	30
3.3.4 Oksytocin	31
3.4 Øvrige medikamenter med potensielt terapeutisk effekt ved antisosiale trekk og lidelser	32
3.4.1 Amfetaminer.....	32
3.4.2 Litium	33
3.4.3 Antiepileptika	33
3.4.4 Atypiske antipsykotika	35
3.4.5 ACE-hemmere.....	35
3.4.6 3,4 Metylendioksymetamfetamin (MDMA)	36
4. DISKUSJON	37
4.1 Et skille mellom typer antisosiale lidelser og assosierte underliggende avvik	37
4.2 Medikamentell behandling av spesifikke antisosiale trekk og kjennetegn	40
4.2.1 Behandling av avvikende aktivering i stress- og fryktsystemet og manglende evne til betinget læring	40
4.2.2 Behandling av impulsivitet.....	43
4.2.3 Behandling av aggresjon	45
4.2.4 Behandling av manglende empati og prososiale følelser	48
4.3 Potensiale for farmakologisk behandling av antisosiale lidelser	51
4.4 Praktiske og etiske utfordringer	53
4.5 Begrensninger ved studien	54
5. KONKLUSJON	57

6. REFERANSER.....	59
---------------------------	-----------

1. INNLEDNING

1.1 Begrepet psykopati og assosierte trekk og atferdskarakteristikker

Psykopati er et begrep som benyttes til å beskrive en samling av avvikende emosjonelle, interpersonlige, livsstilsmessige og antisosiale karakteristikk. Det moderne kliniske konstruerte psykopati ble først introdusert av Hervey Cleckley (1988), i hans bok *The Mask of Sanity* fra 1941. Cleckley beskrev psykopati ut fra 16 typiske kjennetegn, blant annet overfladisk sjarm og god intelligens, fravær av vrangforestillinger, fravær av nervøsitet og psykonevrotiske manifestasjoner, løgnaktighet og uoppriktighet, mangel på anger og skam, utilstrekkelig motivert antisosial atferd, patologisk egosentrisitet, mangel på kapasitet for kjærlighet, generell mangel i større affektive reaksjoner og mangel på evne til å følge en livsplan. Cleckleys liste tegner et bilde av et upålitelig individ drevet av egne behov, med liten eller ingen tilbøyelighet til å ta hensyn til andre individer eller risiko for straff. I senere tid har Robert Hares kliniske sjekkliste for psykopati, ”The Psychopathy Checklist Revised” (PCL-R), blitt ansett som gullstandarden for å kartlegge psykopati og psykopatisk personlighet. Hares PCL-R lister opp 20 kjennetegn, der individer vurderes ved hjelp av en trepunkts likertskala fra 0-2 (0=ikke gjeldende, 1=tilstede, men ikke dominant, 2=dominant personlighetstrekk) basert på et semi-strukturert intervju, observasjon og gjennomgang av tilgjengelig historisk informasjon (Hare, 2003). På denne måten kan en gjennom PCL-R maksimalt skåre 40 poeng, og kravet for å kunne kalles psykopat i Nord-Amerika er satt til en skåre på 30 poeng eller mer. I Nord-Europa anses derimot en poengsum på 25 eller mer ofte som tilstrekkelig. Da PCL-R gir et resultat i form av en dimensjonal poengsum kan sjekklisten i tillegg til å benyttes som et diagnoseverktøy, si noe om i hvilken grad et individ innehar psykopatiske personlighetstrekk. PCL-R definerer psykopati ut fra følgende kjennetegn:

1. Glatthet-Overfladisk sjarm
2. Grandiost selvbilde
3. Behov for stimulering-tilbøyelighet til å kjede seg
4. Patologisk lyving
5. Bedragerisk-manipulerende
6. Mangel på anger eller skyldfølelse
7. Overfladisk affekt

8. Ufølsom-mangel på empati
9. Parasittisk livsstil
10. Mangelfull atferdskontroll
11. Promiskuøs seksuell atferd
12. Tidlige atferdsproblemer
13. Mangel på realistiske langtidsmål
14. Impulsivitet
15. Uansvarlighet
16. Mangel på ansvarstaking for egne handlinger
17. Mange kortvarige ekteskap/forhold
18. Ungdomskriminalitet
19. Vilkårsbrudd
20. Kriminell allsidighet

(Hare, 2003)

18 av PCL-R sine 20 ledd har i tillegg blitt delt opp i fire separate fasetter; interpersonlig (glatthet/overfladisk sjarm, grandios selvbylde, patologisk lyving, bedragerisk/manipulerende), affektiv (mangel på anger eller skyldfølelse, overfladisk affekt, ufølsomhet/mangel på empati, mangel på ansvarstaking for egne handlinger), livsstilsmessig (behov for stimulering/tilbøyelighet til å kjede seg, parasittisk livsstil, mangel på realistiske langtidsmål, impulsivitet, uansvarlighet) og antisosial (mangelfull atferdskontroll, tidlige atferdsproblemer, ungdomskriminalitet, vilkårsbrudd, kriminell allsidighet) (Hare & Neumann, 2008). Av disse fire fasettene inngår de to førstnevnte i en overordnet faktor 1 (interpersonlig-affektiv), og de to sistnevnte i en overordnet faktor 2 (livsstil-antisosial) (Hare & Neumann, 2008). Psykopati som definert ut fra PCL-R består dermed av antisosiale personlighetstrekk og kjennetegn innenfor både emosjonelle, atferdsmessige og mellommenneskelige domener.

1.2 Øvrige antisosiale diagnoser og konseptualiseringer

Parallelt med Hare og en rekke andre forskeres forsøk på operasjonalisering av og forskning på konseptet psykopati, har diagnosen antisosial personlighetsforstyrrelse (APF) eksistert som en lignende, men ikke identisk konseptualisering av avvikende personlighetskarakteristikker og antisosial atferd. Diagnosen APF finner vi i den amerikanske psykiatriforeningens (APA)

diagnosemanual, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) (American Psychiatric Association, 2013), og forveksles ofte feilaktig med betegnelsen psykopati.

I den nyeste utgaven av APAs diagnosemanual, DSM-5, må en person ha fylt 18 år for å motta diagnosen APF. Det skal også eksistere bevis for at personen har hatt en atferdsforstyrrelse fra før fylte 15 år om diagnosen skal være aktuell å sette. Det spesifiseres at den antisosiale atferden ikke utelukkende skal forekomme som følge av en psykotisk eller bipolar lidelse. I tillegg foreligger et krav om et vedvarende mønster av antisosial atferd kjennetegnet av 3 eller flere av følgende kriterier:

1. Manglende evne til å følge sosiale normer med hensyn til lovlydig atferd, kjennetegnet av gjentatte ulovlige handlinger som danner grunnlag for arrestasjoner.
2. Svikefullhet, kjennetegnet av gjentatt lyving, bruk av aliaser eller svindling av andre for personlig vinning eller nytelse.
3. Impulsivitet eller manglende evne til å planlegge.
4. Irritabilitet og aggressivitet, kjennetegnet av gjentatte fysiske slagsmål eller overfall.
5. Hensynsløs ignorering av egen eller andres sikkerhet.
6. Konsekvent uansvarlighet, kjennetegnet av gjentatt feiling i å opprettholde arbeid eller oppfylle finansielle forpliktelser.
7. Mangel på anger, kjennetegnet av likegyldighet til -eller rasjonalisering av å ha skadet, mishandlet eller stjålet fra andre.

(American Psychiatric Association, 2013)

Diagnosekriteriene for APF i DSM-5 fremstår i stor grad som overlappende med de atferdsbaserte vurderingskriteriene i faktor 2 av PCL-R, men inkluderer liten grad de interpersonlige og affektive kriteriene som utgjør faktor 1. Det faktum at diagnostisering av APF nesten utelukkende baserer seg på atferdsbaserte mål som atferdstilbøyeligheter og atferdshistorie, gjør APF til en langt mer atferdsbetinget diagnostisk kategori enn psykopati. I motsetning foreligger det i konseptualiseringen av psykopati et samtidig krav om mellommenneskelige og affektive antisosiale karakteristikk som målt av faktor 1 i PCL-R. Dette gjør dermed psykopati til en snevrere og mer spesifisert diagnostisk kategori enn APF. Av denne grunn kan en anta at de fleste personer med diagnosen psykopati også vil oppfylle kriteriene for en APF-diagnose, mens kun et fåtall av personene med APF vil innfri kriteriene for psykopati i PCL-R, som krever høye skårer innenfor både bestanddelene i faktor 1 og faktor 2 (Hare & Neumann, 2006). DSM-5 beskriver likevel individer med APF som å ofte

mangle empati, samt å kunne ha et oppblåst selvbilde og være preget av en overfladisk sjarm. Disse tre kjennetegnene er nært knyttet til psykopati som definert ut fra PCL-R faktor 1, hvilket illustrerer det varierende og utydelige skillet mellom konstruktene APF og psykopati.

Verdens helseorganisasjon (WHO) på sin side, opererer med diagnosen ”dyssosial personlighetsforstyrrelse” (DPF) i deres internasjonale statistiske klassifikasjon av sykdommer og beslektede helseproblemer (ICD-10) (World Health Organization, 1992). I Norge er det denne diagnosemanualen helsepersonell hovedsakelig forholder seg til. Denne diagnosen har store overlapp med diagnosen APF, og kjennetegnes av en mangel på empati, manglende hensyn til sosiale normer, manglende effekt av straff og negative konsekvenser på atferd og læring, lav frustrasjons toleranse og manglende ansvarstaking for egne handlinger (World Health Organization, 1992). Overlappet mellom dyssosial og antisosial personlighetsforstyrrelse er tydelig, og begge skiller seg hovedsakelig fra diagnosen psykopati ved at de er bredere og mindre spesifikke diagnostiske kategorier. Likevel later diagnosen DPF å i større grad basere seg på personlighetstrekk enn det diagnosen APF gjør, som hovedsakelig vektlegger antisosial atferd og livsstil heller enn intra- og interpersonlige personlighetsaspekter.

En del forskere og teoretikere opererer med begrepene primær- og sekundærpsykopater (Karpman, 1948; Lykken, 1995). Primærpsykopatene regnes i denne forstand som de hovedsakelig biologisk formede antisosiale individene som kvalifiserer til diagnosen psykopati etter kriteriene i PCL-R, og først og fremst kjennetegnes av høye skårer innenfor PCL-R faktor 1 (Lykken, 1995; Skeem, Poythress, Edens, Lilienfeld, & Cale, 2003). Bestanddelene i PCL-R faktor 1 kalles av denne grunn ofte for primærpsykopatiske karakteristikk. Sekundærpsykopati anses derimot mer eller mindre som tilsvarende en antisosial personlighetsforstyrrelse, og kalles av enkelte sosiopati i kraft av at forstyrrelsen i høyere grad enn primærpsykopati antas å være formet av miljøet i samspill med arvbare disposisjoner (Karpman, 1948; Yildirim & Derksen, 2013). I forbindelse med disse to konseptualiseringene er det også viktig å understreke at såkalte proaktive eller instrumentelle former for aggresjon er funnet å være særlig knyttet til de primærpsykopatiske karakteristikkene, mens reaktive og impulsive former for aggresjon først og fremst er relatert til sekundærpsykopatiske karakteristikk som hovedsakelig utgjøres av dimensjonene i PCL-R faktor 2 (Cima & Raine, 2009; Falkenbach, Poythress, & Creevy, 2008). Skillet mellom

primær- og sekundærpsykopati kan dermed delvis sammenlignes med skillet mellom diagnosene psykopati og APF.

Psykopatiske trekk og alvorlig antisosial atferd knyttet til psykopati og APF i voksen alder, har ofte debut i barndom eller tidlig ungdom (Lynam, Caspi, Moffitt, Loeber, & Stouthamer-Loeber, 2007). Barn og ungdom under 18 år med alvorlige antisosiale trekk kan ikke diagnostiseres med personlighetsforstyrrelser. Den vanligste kliniske diagnosen brukt i forbindelse med alvorlig antisosial atferd blant unge er såkalt atferdsforstyrrelse (kjent som *Conduct disorder* i DSM og *Usosialisert atferdsforstyrrelse* i ICD-10). Denne diagnosen anses av mange å være en barne –og ungdomsform av, og potensiell forløper til diagnosene APF eller psykopati (Blair, 2001). Atferdsforstyrrelse kjennetegnes av et vedvarende avvikende atferdsmønster preget av aggressive, antisosiale og lovbrystende handlinger (American Psychiatric Association, 2013; World Health Organization, 1992). En undergruppe av unge med atferdsforstyrrelse er i tillegg preget av kalde og ufølsomme emosjonelle trekk (callous and unemotional), som i større grad samsvarer med kriterier for psykopatidiagnosen (Viding, Blair, Moffitt, & Plomin, 2005).

Atferdsforstyrrelse med følelseskalde og uemosjonelle trekk med debut i barne- og ungdomsalder, er blitt knyttet til voksen antisosial atferd og APF, og er blitt vist å kunne predikere psykopati i voksen alder (Burke, Loeber, & Lahey, 2007; Viding et al., 2005). Denne undergruppens antisosiale tendenser og trekk later i tillegg til i stor grad å være et resultat av genetisk påvirkning, med lite eller ingen påvirkning fra miljømessige faktorer (Viding et al., 2005). Med sitt tilsynelatende sterke biologiske og genetiske utgangspunkt, er det nærliggende å dra linjer mellom denne underdiagnosen av atferdsforstyrrelse blant unge, og det vi blant voksne anser som primærpsykopati. En kan dermed teoretisere at de som vil vokse opp til å kun innfri kriteriene for diagnosen APF hovedsakelig vil være de unge med atferdsforstyrrelse uten følelseskalde og uemosjonelle trekk, som i større grad antas å være formet av sine omgivelser. Derimot vil atferdsforstyrrede unge med kalde og uemosjonelle trekk sannsynligvis utgjøre undergruppen av unge med størst risiko for å vokse opp til å også kunne møte kriteriene for psykopati som voksne.

1.3 En oppsummering av biologiske og nevrologiske korrelater og avvik knyttet til psykopati og patologisk antisosial atferd

Til tross for et stort overlapp mellom diagnosene psykopati og APF, kan det altså tenkes at de er resultat av ulike psykobiologiske prosesser. En longitudinell studie av 1480 svenske tvillingpar fant at både psykopatiske personlighetstrekk og antisosial atferd kunne knyttes til underliggende genetiske sårbarheter, men at kun utviklingen av antisosial atferd, ikke psykopatiske personlighetstrekk, kunne knyttes til miljømessige faktorer (Larsson et al., 2007). Dette støtter teorier om at ulike konstellasjoner av biologiske og miljømessige faktorer kan ligge til grunn for de ulike antisosiale diagnosene, og er i overensstemmelse med hypoteser om at primærpsykopatiske trekk er medfødt, mens antisosial atferd derimot også kan være en form for tilpasning til miljømessige omstendigheter og en konsekvens av erfaringer (Larsson et al., 2007). Muligens er det slik at miljømessige faktorer i kombinasjon med ulike genetiske variasjoner kan gi opphav til lidelser kjennetegnet av antisosial atferd. Støtte for slike kombinerte effekter har blant annet blitt demonstrert i Caspi et al. (2002) sin klassiske studie av interaksjon mellom gener og miljømessig stimuli, der polymorfismer av gener, i det tilfelle for koding av enzymet monoamine oxidase a (MAOA), ble vist å kunne moderere effekten mishandling i barndom har på utvikling av antisosial atferd.

Enkelte forskere har beskrevet psykopati og APF som to ulike tilstander, med opphav i vidt forskjellige etiologiske og nevrobiologiske prosesser. Blant annet har det av psykologene Yildirim og Derksen (2013) blitt foreslått en modell der psykopati og antisosial personlighetsforstyrrelse/sosioapati fremstilles som to distinkte antisosiale fenotyper, plassert på hvert sitt kontinuum, med ulike nevrofysiologiske avvik liggende til grunn. Bakgrunnen for denne modellen bunner i deres hypotese om ulik serotonerg fungering og effektivitet i de to fenotypenes nervesystem. Hypotesen til Yildirim og Derksen går ut på at de vi anser som primærpsykopater er preget av en sterk serotonerg funksjon og aktivitet som fører til effektiv selvregulering og lav nevrologisk respons til trusler, straff og sosialt stimuli, mens de vi anser som sekundærpsykopater i motsetning er preget av en *svekket* serotonerg funksjon og aktivitet, som resulterer i deres reduserte evne til emosjons- og atferdsregulering. Denne hypotesen kan muligens bidra til å forklare overbevisningen som mange teoretikere deler, nemlig at de såkalte primærpsykopatene er preget av emosjonell flathet med lave eller ingen nivåer av angst eller negativ emosjonalitet, mens sekundærpsykopatene derimot er preget av høye nivåer av denne typen affekt (Blackburn, 1975; Karpman, 1948; Lykken, 1995). Et slikt

skille i nevrologisk emosjonell aktivering mellom ulike undergrupper av antisosiale individer støttes også av resultater fra en studie på dømte drapsmenn. Det ble i denne studien demonstrert lavere angstnivåer blant psykopatiske drapsmenn sammenlignet med drapsmenn som ikke kvalifiserte til diagnosen psykopati (Serafim, Barros, Valim, & Gorenstein, 2009). Det er særlig interessant at de reduserte angstnivåene blant de psykopatiske drapsmennene i studien ble funnet å være spesielt knyttet til høye skårer innenfor PCL-R faktor 1, altså de primærpsykopatiske trekkene.

Det foreligger også holdepunkter for strukturelle avvik i hjernen til en del antisosiale individer. Kartlegging av strukturelle avvik ved antisosiale lidelser kan fortelle oss noe om hvilke evner som trolig vil være kompromittert som resultat av hjernebiologiske abnormaliteter. Blant annet har kriminelle med APF og komorbid psykopati blitt vist å ha signifikant redusert volum av grå substans i medial prefrontal korteks (mPFK), temporallappene og insula (Gregory et al., 2012). Disse hjerneområdene antas å være involvert i blant annet emosjonelle, empatiske og sosiale prosesser (Blair, 2007; Ghashghaei & Barbas, 2002; Lamm, Decety, & Singer, 2011; Shirtcliff et al., 2009; Singer, 2006). Volumene av grå substans blant kriminelle med APF som ikke møter kriteriene for psykopati, har derimot ikke blitt funnet å skille seg signifikant fra volumene blant friske ikke-kriminelle individer (Gregory et al., 2012). De interpersonlig-affektive avvikene fra PCL-R faktor 1 som kjennetegner psykopater kan dermed muligens delvis forklares av strukturelle avvik i hjerneområder sentrale for emosjonell og sosial fungering. Dette tyder igjen på at psykopater kan være en egen fenotypisk gruppe av antisosiale individer. Øvrige hjerneområder som har vist seg å være knyttet til psykopati er orbitofrontal korteks, anterior og posterior cingulum, amygdala, parahippocampal gyrus, temporale områder, striatum og hippocampus (Cope et al., 2012; Glenn, Raine, Yaralian, & Yang, 2010; Kiehl, 2006; Kiehl et al., 2001). På grunnlag av de nevropsykologiske funnene innenfor forskning på psykopati, er det blitt foreslått at psykopati muligens stammer fra en dysfunksjon i det såkalte paralimbiske system, i form av limbiske og paralimbiske strukturelle og funksjonelle avvik (Kiehl, 2006). Freedman og Verdun-Jones (2010) konkluderte i sin gjennomgang av litteraturen at psykopati later til å være knyttet til avvik i nevrobiologiske og neurotransmitter systemer som blant annet trolig påvirker evnen til læring og fryktprosessering. Hjerneområdene de fant å være implisert involverte amygdala og orbitofrontal korteks. Nivåene av neurotransmitterne serotonin og dopamin er også blitt fremhevet som sentrale i psykopati (Freedman & Verdun-Jones, 2010).

Det faktum at psykopati og antisosial atferd har blitt knyttet til hjerneabnormaliteter setter viktigheten av en nevrobiologisk tilnærming til behandling og rehabilitering på agendaen.

1.4 Viktigheten av å finne effektive behandlingsmetoder for antisosiale lidelser

I den generelle befolkningen anslås det at omkring 3-5% faller inn under diagnosen antisosial personlighetsforstyrrelse (APF), mens mindre enn 1% møter kriteriene for psykopati (Ogloff, 2006). I motsetning til dette er det funnet at hele 47% av mannlige og 21 % av kvinnelige fengselsinnsatte kvalifiserer til en APF-diagnose (Fazel & Danesh, 2002). Studier rundt forekomsten av psykopati i en fengselsbefolkning oppgir en prevalens på mellom 8 og 22% (Millon, Simonsen, Birket-Smith, & Davis, 2002). Belastningene kriminalitet og antisosial atferd utgjør i et samfunn er vanskelig å beregne, men kriminalitet er blitt stipulert til å koste det norske samfunnet omkring 88 milliarder kroner årlig (Bakke, 2011). I tillegg kommer den menneskelige lidelsen og de psykologiske konsekvensene av traumer og sorg som blir påført en stor andel mennesker i forbindelse med dette. Individuer med psykopati og APF utgjør dermed en stor belastning for samfunnet. Dette faktum understreker det store behovet for å finne effektive behandlingsmetoder for disse forstyrrelsene.

Både psykopati og APF har lenge blitt ansett å være blant de mest behandlingsresistente psykopatologiene (Harris & Rice, 2006). Psykoterapeutiske intervensjoner for psykopati har ikke bare i høy grad vist seg ineffektive, men i enkelte tilfeller også vist seg å øke sannsynlighet for tilbakefall til kriminalitet (Harris & Rice, 2006; Rice, Harris, & Cormier, 1992). Dette tydeliggjør behovet for alternative behandlingsmetoder for psykopati og assosierte antisosiale trekk og atferdstilbøyeligheter. I forbindelse med dette er det dermed også viktig å utforske farmakologiske tilnærminger til behandling. I senere tid har vi sett en økning av forskning og eksperimentering med farmakologisk behandling for personlighetsforstyrrelser som emosjonell ustabil personlighetsforstyrrelse og schizotypal personlighetsforstyrrelse (Ripoll, Triebwasser, & Siever, 2011). Dette trolig som følge av en økt innsikt i nevrobiologiske substrater for patologiske personlighetstrekk, som tyder på at tiden kan være inne for en slik retning også når det kommer til behandling av psykopatiske og antisosiale personlighetstrekk.

Valget om å foreta en litteraturstudie bunnset i et ønske om å utforske nyere forskningsvinninger med hensyn til forståelse av den nevropsykologiske bakgrunnen for antisosiale

forstyrrelser som psykopati og antisosial personlighetsforstyrrelse, og indikasjonene for effektiv farmakologisk behandling av denne gruppen individer. Utforskning av litteratur som fokuserer på farmakologiske midlers effekt på atferd, samt litteratur som fokuserer på nevrobiologiske avvik blant individer med ulike psykopatiske og/eller antisosiale trekk, kan bidra til verdifull kunnskap som kan bygge grunnlag for videre utvikling av effektive farmakologiske behandlingsmetoder. Denne litteraturstudien vil utforske hvorvidt bruk av medikamenter kan være effektivt i behandlingen av psykopati og assosierte antisosiale trekk, som blant annet også kjennetegner antisosial personlighetsforstyrrelse blant voksne, og atferdsforstyrrelse blant barn og unge. Studien vil søke å utforske følgende spørsmål:

- a) Hva er gjort innen forskning på farmakologisk behandling av psykopati og assosierte antisosiale personlighetstrekk?
- b) Hvilke medikamenter kan være indisert til behandling av psykopati og assosierte antisosiale trekk og lidelser?
- c) Er det sannsynlig at personer med ulike antisosiale diagnoser vil kunne dra nytte av de samme farmakologiske behandlingsagentene?

2. METODE

Data har blitt innhentet ved hjelp av litteratursøk i databasene BIBSYS, ProQuest, Web of Science, PsychNET, PubMed/MEDLINE, og Science Direct. Følgende søkeord har blitt benyttet i ulike kombinasjoner for å innhente relevant litteratur: Psychopathy, psychopathic, antisocial, pharmacological, pharmacotherap*, psychopharmacological, "drug therapy", "medical treatment", "pharmacological treatment", empatho*, empathy. I tillegg har litteraturlisten til relevante artikler og bøker blitt gjennomgått. Inklusjonskriteriene har vært artikler på engelsk utgitt i løpet av de siste 20 år (1995-2015), som omhandler data med relevans for farmakologisk modulering av psykopatiske og/eller antisosiale trekk og atferdstendenser. Valget om å kun gjennomgå litteratur fra de siste 20 årene skyldes et ønske om å fokusere på den nyere utviklingen og kunnskapen innenfor bruk av farmakologiske midler i behandling, da nevropsykologien har gjort store fremskritt i senere år, og kunnskapen om hjernens fungering i forbindelse med personlighetstrekk og atferd har økt betydelig i dette tidsrom. Et relativt vidt spekter av data har blitt inkludert. På grunn av de åpenbare etiske utfordringene med hensyn til å utføre forskning på ulike medikamentelle preparaters effekt på

menneskers fungering og atferd, er utvalget av forskning gjort på farmakologi og psykopatiske trekk beskjedent. For å sikre en mest mulig omfattende og bred gjennomgang av den relevante litteraturen har det derfor blitt inkludert litteratur både spesifikt om psykopati og om assosierte lidelser og antisosiale trekk.

*= søker etter alle alternative endinger på det gitte ordet

3. RESULTATER

I en systematisk litteraturgjennomgang, gjennomført og utgitt av det respekterte forskningsnettverket *Cochrane*, ble det konkludert med at studiene som så langt er gjort av farmakologisk behandling av APF ikke gir rom for å dra noen endelige slutninger rundt medisiners behandlingseffektivitet når det kommer til denne typen problematikk (Khalifa et al., 2010). I NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) sine retningslinjer for behandling av APF konstateres det at ingen farmakologiske preparater har vist seg nevneverdig effektive (National Collaborating Centre for Mental Health, 2010). En rekke andre litteraturstudier konkluderer i overensstemmelse med disse to institusjonene når det kommer til behandlingseffektiviteten av medikamenter på antisosiale trekk og lidelser. Det later altså til at det per dags dato ikke foreligger sterke indikasjoner for nytten av farmakologisk behandling ved antisosial og psykopatisk personlighet (Rodrigo, Rajapakse, & Jayananda, 2010; Rosenbluth & Sinyor, 2011). Muligens skyldes dette at litteraturstudiene til nå har tilnærmet seg behandling av antisosiale lidelser på feil måte?

Faktumet at diagnosene psykopati og antisosial personlighetsforstyrrelse er sammensatt av en rekke ulike personlighetsmessige og atferdsmessige karakteristikk, peker på problemet med å søke etter farmakologiske preparater som gir en generell og universell positiv effekt på alle fasettene diagnosene involverer. På mange måter fremstår det derfor som mer hensiktsmessig og lovende å tilnærme seg behandling gjennom å farmakologisk modifisere de utpregede antisosiale trekkene fremfor de diagnostiske kategoriene i sin helhet. Når det kommer til antisosiale forstyrrelser som APF og psykopati, er empatimangel, impulsivitet, aggresjon og vold, moralsk resoneringssvikt, overfladisk affekt og manglende evne til å lære basert på belønning og straff blant de mest fremtredende symptomtrekkene. Modifisering av disse trekkene vil altså være sentralt i en behandlingssituasjon.

Ved en mer symptomfokuset tilnærming til behandling vil det være essensielt å kunne basere seg på kunnskap om og forståelse av de biologiske og nevrologiske dysfunksjonene og avvikene som kan antas å ligge til grunn for de forskjellige patologiske antisosiale symptomene som kjennetegner antisosiale lidelser. Opparbeidelsen av kunnskap om etiologi og strukturelle, funksjonelle og kjemiske avvik, vil kunne bidra til utarbeidelsen av detaljerte hypoteser og teorier i vår forståelse av antisosiale lidelser, og til utviklingen av effektive psykofarmakologiske behandlingsmetoder.

3.1 Relevante funksjonelle og strukturelle biologiske avvik ved antisosiale lidelser

Et sentralt trekk ved psykopati og assosierte antisosiale lidelser, er manglende uttrykk for normal moral og empati. Dette gjenspeiler trolig avvik i hjerneområder involvert i prosessering av emosjonell relevant informasjon. Den limbiske hjernestrukturen amygdala anses i denne forbindelse som essensiell. Amygdala er kjent som sentral blant annet når det kommer til emosjonell prosessering og læring (Everitt, Cardinal, Parkinson, & Robbins, 2003). Amygdalas antatte nøkkelrolle ved antisosiale lidelser understrekes for eksempel av det faktum at samtlige av de fire fasettene i PCL-R har blitt funnet å være knyttet til redusert aktivitet i denne strukturen under prosessering av moralske spørsmål (Glenn, Raine, & Schug, 2009). Mye tyder også på at psykopatiske individer har en svekket respons i amygdala ved prosessering av truende stimuli (Carré, Hyde, Neumann, Viding, & Hariri, 2013). Dette støttes av en studie av unge med psykopatiske, følelseskalde og uemosjonelle trekk, der det ble påvist en nedsatt aktivitet i amygdala ved eksponering for redde ansiktsuttrykk (Marsh et al., 2008). I den samme studien ble det i tillegg påvist svakest forbindelser mellom amygdala og ventromedial prefrontal korteks (vmPFK) blant de unge med de sterkeste/mest alvorlige/omfattende antisosiale personlighetstrekkene (Marsh et al., 2008).

Indikasjoner for at avvik i og mellom limbiske og frontale områder er involvert i de typiske trekkene ved antisosiale lidelser, understrekes også av en rekke andre forskningsresultater. Det har blant unge med psykopatiske trekk, i tillegg til å ha blitt påvist redusert aktivitet i amygdala, blitt påvist en nedsatt respons i orbitofrontale og striatale områder under emosjonelle læringsbetingelser (Finger et al., 2011). Dette tyder, i overensstemmelse med funnene i Marsh et al. (2008) sin studie, på at svekkede forbindelser mellom de impliserte hjernestrukturene, med en nedsatt evne til stimulusforsterket emosjonelt basert læring som

konsekvens, kan/muligens ligger til grunn for antisosial atferd og psykopatiske trekk. Det har også blitt funnet bevis for avvikende hjerneaktivitet i amygdala, anterior insula, orbitofrontal korteks (OFK) og vmPFC blant fengselsinnsatte psykopatiske individer under perspektivtakingsøvelser (Decety, Chen, Harenski, & Kiehl, 2013). PCL-R faktor 1 skårer ble i denne studien funnet å korrelere negativt med aktivitet i amygdala og insula, men derimot signifikant positivt med aktivitet i ventral striatum når de innsatte skulle forestille seg andres smerte (Decety et al., 2013). Basert på det faktum at aktivitet i ventral striatum er blitt knyttet til forventning av belønning (Diekhof, Kaps, Falkai, & Gruber, 2012), og at forestilling av smerte hos andre er blitt vist å kunne aktivere denne strukturen blant psykopater, har det blitt antydnet at psykopatiske individer muligens også kan oppleve andres lidelse som positivt og tilfredsstillende (Decety et al., 2013).

De overstående funnene samsvarer i høy grad med den teoretiske modellen til James Blair (2007), der amygdala og vmPFC sammen antas å utgjøre grunnlaget for moralsk valgtakning. Dette basert på kunnskap om amygdalas kjente rolle i læringsprosesser og vmPFC sin antatte rolle i å fremstille mentale representasjoner av ulike situasjoners utfall (Blair, 2007). Blair påpeker at redusert aktivitet i amygdala av denne grunn trolig vil resultere i et forstyrret moralsk system, der moralsk læring og valgtakning bli mangelfull, slik en ofte observerer blant psykopatiske individer. Han mener at avvik i limbiske og prefrontale områder vil kunne føre til antisosial atferd blant annet som følge av en redusert aversjon til tanken på å for eksempel skade andre. Blair presenterer altså redusert aktivitet i amygdala som det fundamentale underliggende biologiske avviket ved psykopati.

Funn som indikerer lav respons i amygdala og prefrontale områder til ulike typer stimuli blant antisosiale individer, kan muligens forklare hvorfor mange av disse individene opplever unormalt lave nivåer av angst og negativ emosjonalitet. Dette kan bidra til at de opplever færre nevrologisk medierte bremses med hensyn til risikotakning. Dette, kombinert med en økt reaktivitet i striatale områder, som er knyttet til belønningssøking, spiller trolig en rolle i å øke disposisjon for antisosiale og risikable handlinger. Dette vil da trolig særlig gjelde i situasjoner preget av belønning forventninger, som vil kunne virke forsterkende på tilbøyelighet for antisosiale handlinger som midler til å nå et mål. En studie av Koenigs, Kruepke, Zeier og Newman (2011) støtter en slik teori. Forskerne fant i denne studien et klart skille mellom psykopater med høye nivåer av angst, psykopater med lave nivåer av angst og ikke-psykopater, når det kom til hvorvidt individene i de ulike gruppene støttet direkte fysisk

skade av andre om det hadde en nyttig funksjon. Resultatene av studien viste at psykopatene med samtidige lave angstnivåer, var signifikant mer positive til å støtte skade av andre, når det hadde en nytteverdi, enn deltakerne i de to andre gruppene. I tillegg viste de seg i moralske dilemmaer å ha liknende svar som personer med skader i vmPFK (Koenigs et al., 2011).

Funnene fra forskning på strukturelle og funksjonelle avvik forbundet med psykopati, indikerer avvik i og mellom blant annet frontale, limbiske, og striatale kretsløp. Demonstrasjonen av abnormal hjerneaktivering og forstyrrede forbindelser mellom hjernestrukturer blant psykopater, har potensiale til å fasilitere utvikling av farmakologiske intervensjoner som kan påvirke disse mønstrene. De impliserte avvikende hjerneområdene blant personer med psykopatiske og antisosiale trekk, er kjent for å blant annet være involvert i moralsk valgtakning, empati, belønningssystemet, sosial kognisjon, emosjonsprosessering og læringsprosesser (Amodio & Frith, 2006; Blair, 2007; Diekhof et al., 2012; Everitt et al., 2003; Singer, 2006). Disse strukturenes funksjon er kjent for å være mediert av GABA-erge, serotonerge, dopaminerge og noradrenerge neurotransmittersystemer (Cachope & Cheer, 2014; Izquierdo et al., 1993; Jacobs & Azmitia, 1992; Puig & Gullledge, 2011; Steketee, 2003). Dette kan sees som en indikasjon for at legemidler som retter seg mot disse transmittersystemene, kan ha potensiale til å påvirke funksjonelle avvik i de impliserte hjerneområdene og forbindelsene, og dermed muligens også behandle enkelte av symptomene forbundet med antisosiale lidelser. Disse fremstår altså teoretisk sett som spesielt lovende til bruk i farmakologisk behandling av psykopatiske og antisosiale trekk og lidelser.

3.2 Avvik i neurotransmittersystem og indikerte neurotransmittermodulerende medikamenter

3.2.1 Serotoninsystemet

Nevrotransmitteren serotonin (5-HT) har lenge blitt koblet til antisosiale trekk som aggresjon og impulsivitet. Det er blitt funnet en signifikant korrelasjon mellom PCL-R skårer og indikatorer for reduserte serotoninnivåer, samt forhøyede dopaminnivåer, i cerebrospinalvæsken /til voldelige kriminelle (Soderstrom, Blennow, Manhem, & Forsman, 2001). Resultatene kan tolkes i den retning at antisosiale og psykopatiske personlighetstrekk og atferdstendenser muligens kan forklares av en nedsatt serotonerg fungering i det sentrale nervesystem, kombinert med en økt dopaminerg aktivitet. Disse funnene har senere blitt

replikert, og særlig det atferdsmessige komponentet ved PCL-R, har vist seg å være sterkt knyttet til abnormale nivåer av serotonin relativt til dopamin (Soderstrom, Blennow, Sjodin, & Forsman, 2003). Dette tyder på at avvikende serotonin- og dopaminnivåer kan ha betydning i utviklingen av trekk som impulsivitet, svekket atferdskontroll og kriminalitet.

Dolan og Anderson (2003) demonstrerte i sin studie av kriminelle menn, at serotoninfungeringen hos deltakerne korrelerte ulikt med ulike psykopatiske kjennetegn. De fant blant annet at serotonerg fungering korrelerte negativt med impulsive og aggressive komponenter i PCL-R, og positivt med de mer interpersonlige komponentene. Dette samsvarer med Yildirim og Derksens hypotese om ulik serotonerg fungering blant fenotyper av antisosiale lidelser. En rekke studier har demonstrert et forhold mellom serotoninfungering og antisosial atferd hos mennesker, der det som går igjen later til å være at antisosiale og impulsivt aggressive personer ofte har lavere serotoninnivåer eller -funksjonalitet (Coccaro, Kavoussi, Trestman, et al., 1997; Dolan, Deakin, Roberts, & Anderson, 2002). Mye tyder på at redusert serotoninfungering er positivt relatert til økt impulsiv og antisosial atferd, kjennetegnet av skårer på PCL-R faktor 2, men ikke til de interpersonlige trekkene forbundet med PCL-R faktor 1. Dette gir ytterligere støtte for en behandlingstilnærming som tar sikte på å heller modifisering spesifikke problematiske symptomer og trekk ved antisosiale lidelser, fremfor lidelsene i sin helhet.

Hypoteser om en assosiasjon mellom serotonin og antisosiale trekk har blitt videre styrket av studier hvor man har manipulert serotoninfunksjonen hos mennesker. Blant annet har øking av serotoninnivåer gjennom administrering av den selektive serotoninreopptakshemmeren (SSRI) paroxetine vist seg å dempe sammenhengen mellom psykopatiske trekk og indikasjoner på aggressivitet (Fanning, Berman, Guillot, Marsic, & McCloskey, 2014). Det er også vist at senkning av serotoninnivåer gjennom å redusere nivåer av aminosyren tryptofan, som i kroppen omgjøres til serotonin, øker aggressiv respons i laboratoriemål av aggresjon (Bjork, Dougherty, Moeller, Cherek, & Swann, 1999; Moeller et al., 1996). Dette tyder på at serotonin spiller en viktig rolle i regulering av aggresjon blant mennesker, og på et faktisk kausalt forhold mellom manipulering av serotoninnivåer og aggresjonsnivåer. I en studie Harmer, Rogers, Tunbridge, Cowen og Goodwin (2003) ble det fremkalt tryptofanunderskudd blant et utvalg av friske menn og kvinner for å redusere deltakernes serotoninnivåer. Dette ledet blant de kvinnelige deltakerne til en nedsatt evne til å gjenkjenne redde ansiktsuttrykk hos andre. Samtidig har det blitt vist at en økning av

tryptofantilgjengelighet i plasma har potensiale til å kunne forbedre gjenkjenning av både redde og glade ansiktsuttrykk blant friske personer (Attenburrow et al., 2003).

Serotoninfungering later altså til å spille en viktig rolle i sosial fungering, og kan muligens påvirke hvordan man oppfatter sosiale tegn i miljøet. Om lave nivåer serotonin kan knyttes til nedsatt sosial fungering og prosessering, kan dette muligens også bidra til å forklare enkelte antisosiale tendenser, og indikerer nok en gang serotoninssystemet som et potensielt mål for farmakologisk intervensjon blant antisosiale individer.

En nærliggende idé mht. medikamentell behandling vil være å øke nivåer av tryptofan, som er tenkt å kunne resultere i økte serotoninnivåer. Sammenhengen mellom tryptofantilgjengelighet og serotoninnivåer fremstår dog som mer komplisert enn dette, hvilket understrekes av Tiihonen et al. (2001) sine funn av signifikant økte plasmanivåer av tryptofan blant impulsive voldelige kriminelle sammenlignet med kontrolldeltakere. Dette indikerer dermed en forstyrrelse i stoffskiftet av tryptofan til serotonin blant antisosiale individer, heller enn en manglende tilgang på aminosyren. En forklaring kan være at tryptofan ikke blir omgjort til serotonin på en effektiv nok måte blant antisosiale individer, hvilket kan være en bakenforliggende dysfunksjon ansvarlig for de reduserte serotoninnivåene som knyttes til antisosiale trekk og atferdstendenser. På bakgrunn av dette kan det tenkes at serotoninmodulerende medikamenter vil kunne virke terapeutisk på antisosiale trekk og atferdstendenser.

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI)

SSRI benyttes først og fremst til behandling av depresjon. Disse medikamentenes hovedsakelige virkningsmekanisme er en økning av serotoninnivåer i hjernen (Stahl, 1998). Serotonins mulige rolle i psykopatiske, antisosiale og aggressive trekk og atferdstendenser indikerer at modulering av serotoninfungering muligens også kan ha terapeutiske effekter i behandling av psykopati og APF. Støtte for dette finner vi blant annet i en kasusstudie av 4 kriminelle voksne menn, alle diagnostisert med psykopati gjennom PCL-R. I denne studien ble de to psykopatiske individene som viste indikasjoner på lav serotonerg aktivitet satt på citalopram (SSRI), som i kombinasjon med et opplæringsprogram, hadde betydelige positive effekter på mennenes evne til å avstå fra kriminalitet, kontrollere impulser og aggresjon og på deres stimulusbehov (Kristiansson, 1995). Citalopram har også vist seg å kunne øke motstand mot å skade andre (Crockett, Clark, Hauser, & Robbins, 2010), og kan også gjennom denne effekten ha potensiale til å forebygge antisosiale handlinger. Effekten av SSRI på aversjon

mot å skade andre, later dog til å være mediert av pre-eksisterende empatinivåer (Crockett et al., 2010). Dette indikerer at psykopater, kjent for sine lave nivåer av empati, trolig ikke ville oppnådd noen signifikant effekt av SSRI på moralsk motivert prososial atferd.

Særlig når det kommer til behandling av aggresjon, har SSRI-preparater vist seg virksomme. SSRI preparatet paroxetine har blitt vist å kunne redusere impulsivitet og aggressivitet blant menn med kriminell bakgrunn og tidligere atferdsforstyrrelse (Cherek, Lane, Pietras, & Steinberg, 2002). I tillegg har preparatet fluoxetine i en rekke studier vist seg effektiv i behandling av aggresjon blant impulsivt aggressive personer med personlighetsforstyrrelse, og blant personer med såkalt ”intermittent explosive disorder”, kjennetegnet av kronisk impulsiv aggresjon (Coccaro & Kavoussi, 1997; Coccaro, Kavoussi, & Hauger, 1997; Coccaro, Lee, & Kavoussi, 2009; New et al., 2004). New og kollegaer (2004) fant blant sitt utvalg av individer med personlighetsforstyrrelser, en reduksjon i aggresjon, og en samtidig økning i aktivitet i deler av OFK, som følge av behandling med fluoxetine i 12 uker. Dette støtter tidligere funn som tyder på at prefrontale avvik er involvert i antisosiale og psykopatiske trekk og atferdstendenser, og indikerer altså at økt metabolisme i OFK som følge av økt serotonerg aktivitet, kan bidra til å redusere aggresjon.

Dunlop et al. (2011) undersøkte hvorvidt SSRI medikamentet sertralin endret uttrykk av psykopatiske personlighetstrekk blant 84 deprimerte pasienter. Sertralin førte til signifikant endring i grad av psykopatiske trekk, men ved nøyere inspeksjon viste det seg dog at resultatene reflekterte en økning i de adaptive psykopatiske komponentene som interpersonlig sjarm, uredighet og dominans, kombinert med en samtidig reduksjon i de mer maladaptive psykopatiske trekkene som fiendtlighet, problemer med planlegging og impulsivitet. Dette er i overensstemmelse med funnene av at serotoninnivåer korrelerer positivt med interpersonlige psykopatiske trekk, og negativt med atferdskomponenter av psykopati, og indikerer en viss fare for at SSRI ikke egentlig er virkningsfullt i å redusere psykopatiske trekk, men heller kan ha potensiale til å forme psykopater til mer adaptive, suksessfulle og kontrollerte antisosiale individer. Det er tankevekkende at SSRI i studien viste seg å øke visse psykopatiske trekk. Det er samtidig viktig å påpeke at utvalget i denne studien ikke var psykopater, hvilket betyr at vi ikke kan anta at det samme ville gjelde for et psykopatisk utvalg. Likevel kan det spekuleres i om SSRI muligens vil være kontraindisert til bruk i behandling av antisosiale individer, med tanke på det faktum at SSRI har en kjent angstdempende effekt på mange

mennesker, og at mangel på angst er blitt spekulert å være blant de grunnleggende underliggende dysfunksjoner ved psykopati.

3.2.2 Dopaminsystemet

Også dopaminsystemet later til å være forbundet med antisosiale tendenser og trekk. Blant annet har høye aggresjonsnivåer blant rotter og økt egoisme blant mennesker blitt funnet å være knyttet til aktivisering av hjernens dopaminerge belønningssystem (Beiderbeck et al., 2012; Pedroni, Eisenegger, Hartmann, Fischbacher, & Knöch, 2014). Beiderbeck og kollegaer (2012) avlet selektivt frem rotter med enten ekstremt lave, eller ekstremt høye nivåer av angst. Det ble funnet at begge disse fenotypene demonstrerte unormalt høye nivåer av aggresjon, men rottene med lave angstnivåer var de mest aggressive (Beiderbeck et al., 2012). Disse rottenes lave nivåer av angst og samtidig forhøyede nivåer av aggresjon kan muligens fungere som en modell for primærpsykopati blant mennesker. Blant rottene med lave angstnivåer resulterte eksperimentets aggresjonsfremkallende situasjon i en omfattende aktivisering av nucleus accumbens, en del av ventral striatum og det dopaminerge belønningssystemet. Dette tyder på at den økte aggresjonen blant rottene muligens kan sees i sammenheng med dopaminerg aktivitet. Resultatene kan også tyde på en samtidig økt opplevelse av belønning som følge av aggressiv respons, blant rottene med lave angstnivåer. Dopamins rolle i å øke rottenes aggresjon ble i studien ytterligere understreket av det faktum at reduksjon av dopaminerg fungering, gjennom administrering av en D2 reseptorantagonist, resulterte i en nedgang i aggressiv atferd.

Dopamin later også til å kunne redusere altruistisk atferd (Crockett et al., 2015), og en placebokontrollert studie av Pedroni et al. (2014) påviste at farmakologisk økning av dopaminnivåer har potensiale til å fremme egoisme blant friske menn. Dette har ledet til spekulasjoner rundt hvorvidt den økte egoismen kanskje kan være et resultat av en styrket søken etter belønning som følge av økt dopaminerg aktivitet i hjerneområder involvert i belønningsprosesser (Pedroni et al., 2014). Altså kan muligens dopamin kan ha en undergravende effekt på prososial atferd ved å øke motivasjon for belønning, som i sin tur kan overstyre andre hensyn og resultere i impulsive og antisosiale atferdstendenser. I overenstemmelse med dette har også spesifikke psykopatiske trekk blitt funnet å være relatert til dopaminsystemet. Blant annet er det blitt funnet en positiv korrelasjon mellom antisosiale og impulsive psykopatiske trekk, dopaminutskillelse og sensitivitet til belønningsrelatert stimuli (Buckholtz et al., 2010). Det er også blitt funnet en positiv korrelasjon mellom skårer

innenfor PCL-R faktor 1 og aktivitet i den dopamindominerte hjernestrukturen ventral striatum (Decety et al., 2013). Samlet sett tyder mye på at hyperreaktivitet i det dopaminerge belønningssystem kan spille en rolle i uttrykk av både atferdsmessige og intrapsykologiske antisosiale trekk.

De overstående funnene indikerer at behandling ved hjelp av dopaminerge farmakologiske midler, som kan dempe dopaminerg hyperaktivering av belønningssystemet, kan være en lovende retning med hensyn til å dempe mulig belønningmotivert antisosial atferd blant antisosiale individer. Det er også blitt foreslått at økte dopaminnivåer kan skyldes serotonerg dysregulering, som gir en forklaringsramme som kan forklare forbindelsen mellom de lave serotoninnivåene og samtidige forhøyede dopaminnivåer funnet blant psykopatiske individer (Soderstrom et al., 2003). Om dette stemmer kan muligens en kombinasjon av serotonerge og dopaminerge stoffer være effektivt i en behandlingssetting.

3.2.3 Noradrenalinsystemet

Med tanke på at et underaktivt limbisk system antas å være en nøkkelfaktor i psykopati og antisosial atferd, har Blair (2007) påpekt at behandling burde rette seg mot å øke aktivitet i amygdala. Han har i den forbindelse utpekt farmakologisk behandling rettet mot økning av noradrenerg aktivitet som en mulig lovende tilnærming for å oppregulere aktiviteten i amygdala og dermed behandle psykopati. Forholdet mellom antisosiale trekk og atferdstendenser og noradrenerg fungering later likevel ikke til å være så enkelt som Blair presenterer det.

Forsøk på modulering av noradrenerg aktivitet har vist seg å kunne både øke og redusere typiske trekk og atferdstendenser forbundet med antisosiale lidelser. Øking av noradrenalinivåer gjennom administrering av yohimbine, et alkaloid kjent for å øke noradrenalinsekresjon, har for eksempel blitt funnet å kunne øke impulsivitet blant friske individer (Swann et al., 2013). Om den samme effekten skulle være tilstede blant psykopatiske og antisosiale personer med allerede forhøyede nivåer av impulsivitet, fremstår farmakologisk økning av noradrenalin som kontraindisert i behandling av denne typen pasienter. Likevel har økte nivåer av noradrenalin blitt funnet å produsere positive effekter på sosial fungering. Reboxetine, en selektiv noradrenalin reopptakshemmer, har blitt vist å føre til at friske individer blir oppfattet som signifikant hyggeligere og mer samarbeidsvillige av sine romkamerater, sammenlignet med placebo (Tse & Bond, 2003). En økning av

samarbeidsvilje og sosial fungering som følge av økte nivåer noradrenalin later dog ikke å være et resultat av økt empati, da manipulering av noradrenalin ikke har vist seg å påvirke indikasjoner for empatisk fungering (Harrison, Morgan, & Critchley, 2010). Derimot henger muligens resultatene heller sammen med det faktum at reboxetine har blitt påvist å kunne redusere fiendtlige følelser (Harmer, Shelley, Cowen, & Goodwin, 2004).

I en litteraturstudie av noradrenalin sin rolle i aggressiv atferd blant dyr og mennesker, fant Haden og Scarpa (2007) mye støtte for at det noradrenerge system er involvert i aggresjon. Samtidige motstridende funn ledet dog forfatterne av studien til å spekulere i om både unormalt høye og lave nivåer av noradrenalin kan føre til økt aggressiv atferd, i form av at nivåene av noradrenalin muligens påvirker sensitiviteten til noradrenerge reseptorer, og på denne måten modulerer noradrenalins effekt og det resulterende nivået av aggresjon. En slik hypotese innebærer dermed at økte noradrenalinnivåer vil øke og korrelere positivt med aggresjon til et visst punkt, før sensitiviteten i reseptorene eventuelt reduseres som følge av overdrevne nivåer av noradrenalin, og aggresjonsnivåer igjen minker (Haden & Scarpa, 2007). Dette vil isåfall tyde på at tendenser til aggresjon og vold kan stamme fra et uregulert noradrenergisk system, og at manipulering av noradrenalinnivåer, eller sensitiviteten til noradrenalin, kan virke terapeutisk på patologisk aggresjon.

Beta blokkere

Adrenerge beta-reseptorantagonister, kjent som beta blokkere, bidrar til å hemme virkningen av noradrenalin i nervesystemet (Frishman, 2003). Denne typen preparater har vist seg effektive i å redusere aggresjon og aggressiv atferd blant pasienter innenfor et bredt spekter av tilstander, som blant annet schizofreni, personlighetsforstyrrelser, demens, (skrive hele betegnelsen?) ADHD, PTSD, psykisk utviklingshemming og hjerneskader (Haspel, 1995; Shankle, Nielson, & Cotman, 1995; Silver et al., 1999). Det later dog ikke til å være gjort noen studier av beta blokkeres effekt på personer med psykopati. Funnene indikerer likevel en assosiasjon mellom reduksjon i noradrenerg aktivitet og redusert aggresjon i et heterogent utvalg av pasienter, og beta blokkere fremstår dermed som en god kandidat for fremtidige studier av farmakologisk påvirkning av antisosiale trekk.

3.2.4 Gamma amino butyric acid (GABA)

GABA regnes som den viktigste inhibitoriske neurotransmitteren i hjernen, og farmakologiske midler som fungerer som GABA reseptor agonister, eller øker nivåer av

GABA, har som regel en angstdempende, bedøvende og avslappende effekt (Olsen, 2002). Typiske legemidler med GABA agonistisk effekt er anxiolytika (benzodiazepiner), antiepileptika, anestetika og hypnotika (Olsen, 2002). Når det kommer til GABAs rolle i antisosial atferd, er det er blant annet blitt funnet at individer med lav GABAerg aktivitet rapporterer seg selv som mer aggressive enn personer med høyere GABAerg aktivitet (Bjork et al., 2001), men litteraturen er sprikende når det kommer til hvorvidt GABA har en faktisk antiaggressiv effekt (Miczek, Fish, De Bold, & de Almeida, 2002).

GABA reseptor agonister

GABA agonister har blant annet blitt implisert både med hensyn til å kunne redusere og øke aggresjonsnivåer. Baclofen, en GABA B reseptor agonist, ble i en studie administrert til kriminelle voksne menn. Resultatene viste at baclofen reduserte aggressive responser blant individene som møtte kriteriene for atferdsforstyrrelse innen fylte 15 år, mens medikamentet derimot økte aggressiv respons i gruppen som ikke hadde en historie med atferdsforstyrrelse fra barndommen (Cherek, Lane, Pietras, Sharon, & Steinberg, 2002). Dette indikerer altså at det samme medikamentet har potensiale til å fremkalle ulike effekter blant ulike grupper mennesker. Med tanke på at en del av trekkene som kjennetegner atferdsforstyrrelse har store overlapp med kjennetegnene for psykopati og APF, fremstår GABA agonister nettopp derfor som spesielt lovende til behandling av aggressiv og antisosial atferd blant personer i disse pasientgruppene. Lane og Gowin (2009) fant i sin studie av friske individer at benzodiazepinet alprazolam hadde en signifikant negativ effekt på prososial atferd. Administrering av alprazolam reduserte samarbeidende valg i et fangens dilemma spill. Høyere doser førte til større reduksjon i samarbeid, hvilket tyder på at GABA-agonistiske medikamenter kan ha uønskede effekter på sosial fungering blant friske individer. En forklaring på de motstridende funnene rundt GABA agonisters effekt på antisosiale trekk, kan være at effekten muligens avhenger av hvem denne typen medikamenter administreres til. Muligens er effekten avhengig av individuelle forskjeller som for eksempel atferdsmessige og genetiske disposisjoner (Miczek, Fish, & De Bold, 2003). En annen forklaring kan være at GABA-agonisters effekt på for eksempel aggresjonsnivåer er doseavhengig, ved at de har potensiale til å endre GABA-reseptorers sensitivitet.

3.3 Hormonelle avvik

Hormoner er kjent for å påvirke et vidt spekter av atferd, og ikke overraskende har også hormonnivåer og hormonelle uregelmessigheter blitt knyttet til antisosiale trekk og atferdstendenser. Blant annet har reduserte nivåer av stresshormonet kortisol og økte nivåer av det mannlige kjønnshormonet testosteron vist seg å være relatert til typiske psykopatiske trekk som nedsatt stress- og fryktrespons, impulsivitet, aggressivitet og kriminalitet (Glenn, 2009). Den reduserte aktivitet i amygdala og den svekkede forbindelsen mellom amygdala og prefrontal korteks, som er funnet blant psykopatiske individer, har i forbindelse med dette blitt foreslått å muligens delvis kunne være et resultat av forstyrret balanse mellom disse hormonene (Glenn, 2009).

3.3.1 Kortisol

Et sentralt system når det kommer til regulering av hormonnivåer og kroppslig aktivering, er systemet for stressrespons og –regulering som består av hypothalamus, hypofysen og binyrene, kjent som HPA-aksen. HPA-aksen aktiveres av signaler fra prefrontale områder og limbiske strukturer som amygdala og hippocampus når tegn til fare oppfattes (Fries, Dettenborn, & Kirschbaum, 2009). Dette resulterer i utskillelse av kortisol fra binyrene. Kortisol bidrar i sin tur til å igangsette en rekke sympatiske prosesser i nervesystemet og er blant annet involvert i å produsere det vi opplever som frykt- og stressresponser (Glenn, 2009). Svekkede forbindelser mellom prefrontale og limbiske hjerneområder, samt limbisk hypoaktivering og –reaktivitet, som er implisert i psykopati, vil derfor kunne resultere i unormalt lave nivåer av kortisol. Dette gjør det nærliggende å forvente en negativ relasjon mellom psykopati og kortisolnivåer. En slik hypotese støttes blant annet av at det er blitt påvist lavere kortisolnivåer blant psykopatiske kriminelle enn blant ikke-psykopatiske kriminelle (Cima, Smeets, & Jelicic, 2008), og av det faktum at både aggressive tendenser og antisosiale og impulsive personlighetstrekk er blitt funnet å være knyttet til reduserte kortisolnivåer (Poustka et al., 2010).

Forholdet mellom kortisolnivåer og aggresjon har blitt demonstrert så tidlig som ved barneskolealder i en studie av McBurnett, Lahey, Rathouz og Loeber (2000), der kortisolnivåene blant unge gutter ble målt ved 2 anledninger i en 4-års periode og sammenlignet med vurderinger av aggresjonsnivåer. Guttene med lave kortisolnivåer viste seg å være kjennetegnet av mer vedvarende og tidligere debuterende aggressiv atferd, og

demonstrerte hele tre ganger så mange aggressive symptomer som sine jevnaldrende med høyere kortisolnivåer. McBurnett og kollegaer konkluderte på grunnlag av dette med at alvorlig og vedvarende aggresjon trolig kan knyttes til en kronisk lav aktivitet i HPA-aksen.

Når det kommer til hvorvidt de mer primærpsykopatiske karakteristikkene relatert til PCL-R faktor 1, som følelseskalde og uemosjonelle trekk, er relatert til reduserte kortisolnivåer, fremstår resultatene som mer sprikende. Enkelte forskere har funnet en negativ relasjon mellom følelseskalde og uemosjonelle psykopatiske trekk, og kortisolnivåer (von Polier et al., 2013), mens andre har ikke klart å påvise noen signifikant relasjon mellom disse trekkene og reduserte kortisolnivåer (Feilhauer, Cima, Korebrits, & Nicolson, 2013; Poustka et al., 2010). Altså er et forhold mellom lave kortisolnivåer og antisosiale trekk og atferdstilbøyeligheter blitt demonstrert, men hvorvidt kortisolnivåenes relasjon til antisosial atferd hovedsakelig er knyttet til impulsivitet og manglende atferdsregulering, eller til mellommenneskelige og interne psykopatiske personlighetstrekk, eksisterer det så langt ingen enighet om. Likevel tyder mye på at lave nivåer av kortisol kan ha en negativ og muligens forsterkende effekt på antisosiale tilbøyeligheter, hvilket åpner opp for at farmakologisk heving av kortisolnivåer muligens kan være indisert blant antisosiale individer med påvist redusert aktivering i HPA-aksen.

3.3.2 Testosteron

Det er både blant menn og kvinner blitt funnet et positivt forhold mellom nivåer av testosteron og psykopati (Welker, Lozoya, Campbell, Neumann, & Carré, 2014). At testosteron er involvert i utviklingen av antisosiale trekk og atferdstendenser gir også mening med hensyn til at det i en rekke studier har blitt demonstrert et flertall av mannlige, i forhold til kvinnelige psykopater (Grann, 2000; Jackson, Rogers, Neumann, & Lambert, 2002; Salekin, Rogers, & Sewell, 1997). Forholdet mellom testosteronnivåer og utvikling av antisosiale trekk, er blitt implisert så tidlig som i fosterlivet, og antas gjennom eksponering i kritiske livsfaser å kunne øke risiko for utvikling av psykopatiske trekk (Yildirim & Derksen, 2012). Yildirim og Derksen (2012) foreslår at psykopati kan være et resultat av høye testosteronnivåer i interaksjon med biologiske faktorer som redusert fryktrespons og reaktivitet i HPA-aksen og sosiale faktorer som vanskelig oppvekst. Denne hypotesen er i overensstemmelse med at det er blitt funnet forhøyede nivåer av testosteron og reduserte nivåer av kortisol blant impulsive og aggressive primærpsykopatiske individer med lave

nivåer av angst, sammenlignet med ikke-psykopatiske individer (Dolan, Anderson, & Deakin, 2001).

Aggressivitet er i en rekke studier blitt funnet å være positivt korrelert med testosteronnivåer (Aromäki, Lindman, & Eriksson, 1999; Birger et al., 2003; Higley et al., 1996; McDermott, Johnson, Cowden, & Rosen, 2007). Testosteron later i tillegg til å kunne spille en rolle i utviklingen av antisosiale forstyrrelser gjennom å påvirke persepsjon og prosessering av sosial kommunikasjon. van Honk og Schutter (2007) viste i sin studie av frivillige kvinner, at administrering av 0,5 mg testosteron signifikant og selektivt reduserte deres evne til å bevisst gjenkjenne trusselkommuniserende, sinte ansiktsuttrykk. Administrering av testosteron har også vist seg å kunne føre til en nedsatt sensitivitet til sosiale hint blant individer med relativt lave nivåer av psykopatiske trekk (Carré et al., 2015), og til en reduksjon i empatisk ansiktsimitasjon blant friske kvinner (Hermans, Putman, & van Honk, 2006). En kan ut ifra dette forestille seg at vedvarende forhøyede nivåer av testosteron muligens kan forstyrre sosial prosesseringsevne og den naturlige utviklingen av empati, og på denne måten også indirekte øke aggressive og antisosiale tendenser. Relasjonen mellom testosteron og antisosiale tendenser forsterkes muligens ytterligere av det faktum at sosial dominans også er blitt funnet å være relatert til testosteronnivåer (Rowe, Maughan, Worthman, Costello, & Angold, 2004; Tremblay, 1998). Alt i alt styrker disse funnene mistanken om en relasjon mellom høye testosteronnivåer og antisosiale trekk forbundet med APF og psykopati, og indikerer at testosteron muligens predisponerer individer til antisosial atferd gjennom å øke sosial dominans, samt å svekke både empatiske responser og sosialt betingede prosesser i møte med emosjonell kommunikasjon fra andre.

Totalt sett tyder funnene på at medikamenter som kan senke forhøyede testosteronnivåer kan ha potensiale til å redusere antisosiale trekk som aggresjon, sosial dominans og empatisvikt. Det trengs likevel fortsatt langt mer forskning for å avdekke hvorvidt tidlig eksponering for forhøyede testosteronnivåer faktisk kan spille en rolle i utviklingen av psykopatiske trekk. Om dette skulle være tilfelle, vil tidlig påvisning av forhøyede testosteronnivåer muligens kunne avhjelpes med testosterondempende legemidler for å redusere risiko for utvikling av antisosiale lidelser.

3.3.3 Vasopressin

Nevropeptidet vasopressin har også vist seg å kunne påvirke sosial atferd, og da særlig aggressiv atferd. (Caldwell & Young, 2006). Blant personer med personlighetsforstyrrelser er det blitt funnet en positiv korrelasjon mellom nivåer av vasopressin i cerebros spinalvæsken og mål på nivåer av aggresjon i løpet av livet (Coccaro, Kavoussi, Hauger, Cooper, & Ferris, 1998). Forholdet mellom vasopressin og aggresjon kan delvis forklares av studier som har demonstrert at administrering av vasopressin kan forstyrre persepsjon av ansiktsuttrykk ved å predisponere individer til å oppfatte tvetydig stimuli som truende, redusere evne til å gjenkjenne av negative emosjoner hos andre og redusere evne til å oppfatte vennlighet hos andre (Thompson, George, Walton, Orr, & Benson, 2006; Thompson, Gupta, Miller, Mills, & Orr, 2004; Uzefovsky, Shalev, Israel, Knafo, & Ebstein, 2012). Dette kan trolig føre til en økning av aggressiv atferd i sosiale interaksjoner, og ha betydning for aktivisering av både fryktrespons og empatiske prosesser. Altså later vasopressin, i likhet med testosteron, til å kunne predisponere individer til antisosial atferd gjennom å forstyrre sosial persepsjon. Disse resultatene indikerer at en reduksjon av vasopressin kan være av verdi i behandling av antisosiale lidelser, hvilket støttes av det faktum at administrering av vasopressin V1a reseptor antagonister til hamstre har vist seg å produsere signifikante doseavhengige reduksjoner i fysisk aggressivitet og vold (Ferris et al., 2006). Dette antyder altså at reduksjon i nivåer av vasopressin muligens kan ha en effekt av å redusere tilbøyeligheter til aggresjon og vold. Likevel er det behov for langt mer forskning før en kan si noe sikkert om hvorvidt dette vil kunne ha vil ha en signifikant antiaggressiv effekt blant mennesker.

Til tross for sin mulige rolle i å kunne øke aggressiv atferd, tyder samtidig andre studier på at vasopressin også kan ha positive effekter på individer med psykopatiske trekk, blant annet gjennom å styrke forbindelser mellom hjernekreter som er blitt implisert i psykopati (Zink, Stein, Kempf, Hakimi, & Meyer-Lindenberg, 2010). I en studie av Zink et al. (2010) fikk 20 friske menn vasopressin eller placebo, for deretter å gjennomgå en fMRI undersøkelse under prosessering av emosjonelle ansiktsuttrykk. Resultatene av studien indikerer at vasopressin påvirker hjernens fryktregulerende system gjennom å endre aktivitet og forbindelser mellom frontale og limbiske områder (Zink et al., 2010). I overensstemmelse med dette fant Brunnlieb, Münte, Tempelmann og Heldmann (2013) at vasopressin også påvirket amygdalas aktivitet under prosessering av emosjonell informasjon i form av å styrke aktivisering av amygdala som respons på stimuli med negativ valens. Brunnlieb et al. (2013) fant også at vasopressin styrket den funksjonelle forbindelsen mellom amygdala og mPFC. Begge disse studiene tyder på at

vasopressin kan påvirke styrken på, og effekten av signaler mellom mPFK og amygdala. Zink et al. (2010) har i forbindelse med sine funn foreslått at vasopressin muligens altså kan fasilitere en økt og mer langvarig fryktrelatert aktivitet i amygdala i møte med truende stimuli. En slik oppregulerende effekt på amygdalas aktivitet er, som tidligere nevnt, antatt å kunne virke positivt i behandling av antisosiale individer med abnormalt lave nivåer av frykt og angst (Blair, 2007).

3.3.4 Oksytocin

Mange studier har blitt gjennomført med mål om å utforske proteinhormonet oksytocins effekt på sosial atferd. Til tross for å være kjent som "kjærlighetshormonet" har oksytocin blitt knyttet til økning av både prososial og antisosial atferd (Bartz, Zaki, Bolger, & Ochsner, 2011). Når det kommer til indikatorer for oksytocins rolle i prososial atferd har det gjentatte ganger blitt demonstrert at oksytocin kan øke empati blant friske individer. Denne økningen av empati later til å gjelde både for medlemmer innenfor og utenfor gruppene individene i utgangspunktet føler tilhørighet til (altså både for medlemmer av såkalte inn- og utgrupper) (Abu-Akel, Palgi, Klein, Decety, & Shamay-Tsoory, 2015; Krueger et al., 2013; Shamay-Tsoory et al., 2013). Oksytocin har også vist seg å kunne øke generøsitet (Zak, Stanton, & Ahmadi, 2007) og inkluderende atferd (Riem, Bakermans-Kranenburg, Huffmeijer, & van Ijzendoorn, 2013) blant friske personer. Andre har funnet at oksytocin forbedrer mentaliseringsevner og evner til å korrekt identifisere andres følelser (Bartz et al., 2010). En studie av Hurlemann et al. (2010) fant at administrering av oksytocin økte emosjonell empati og potensiale for sosial læring blant friske menn, men at en normalt fungerende amygdala var en forutsetning for en slik effekt. Dette utelukker muligens primærpsykopater, men indikerer at individer med antisosiale lidelser uten alvorlige dysfunksjoner eller forstyrrelser i limbiske strukturer, muligens kan ha nytte av behandling med oksytocin reseptor agonister for å fremme empati og sosial læring.

Oksytocin har i tillegg blitt funnet å kunne gjøre friske individer i bedre stand til å gjenkjenne ansiktsuttrykk forbundet med positive emosjoner (Marsh, Yu, Pine, & Blair, 2010) En slik økt oppmerksomhet til sosiale tegn kan potensielt redusere antisosial atferd gjennom å styrke opplevd tilknytning til andre. Blant rotter har det blitt vist at manipulering av oksytocin-nivåer påvirker aggressiv atferd, og at økning av oksytocin-nivåer har en antiaggressiv effekt. Dette angir at administrering av oksytocin reseptor agonister kan være en lovende tilnærming i farmakologisk behandling av patologisk aggresjon ved antisosiale lidelser (Calcagnoli, de

Boer, Althaus, den Boer, & Koolhaas, 2013). Kontrært til funnene av oksytocin som et neuropeptid som fremmer prososial atferd og reduserer aggresjon, har det derimot blitt påvist *økte* oksytocin-nivåer blant rettsmedisinske pasienter med psykopatiske trekk, hvilket har vist seg å være signifikant positivt korrelert med PCL-R faktor 2 skårer, altså de antisosiale atferdsaspektene ved psykopati (Mitchell et al., 2013). Dette tyder på at en økning av oksytocin-nivåer ikke vil være tilstrekkelig for å effektivt behandle atferdsrelaterte antisosiale psykopatiske trekk. Altså er det behov for mer forskning på oksytocin før vi kan si noe om oksytocins faktiske potensiale til bruk i behandling av antisosiale lidelser.

3.4 Øvrige medikamenter med potensielt terapeutisk effekt ved antisosiale trekk og lidelser

3.4.1 Amfetaminer

Methylfenidat og dextroamfetamin er sentralstimulerende midler som oftest benyttes i behandling av oppmerksomhetsforstyrrelser og hyperaktivitet ved hyperkinetisk lidelse, kjent som "Attention deficit hyperactivity disorder" (ADHD). Begge preparatene er kjent for å øke dopaminergisk og noradrenergisk aktivitet i hjernen. I tillegg til å brukes i behandling ADHD, benyttes de med noe suksess til behandling av atferdsforstyrrelse blant barn og unge. Dette antyder en mulighet for at de også kan ha positive effekter på voksne med liknende antisosiale symptomer. I en studie av 84 barn med atferdsforstyrrelse ble de antisosiale symptomene assosiert med diagnosen vurdert som signifikant redusert av foreldre, lærere og klinikere etter administrering av methylfenidat, uavhengig av alvorlighetsgraden av en eventuell komorbid ADHD-diagnose (Klein et al., 1997). I en studie av Blader et al. (2013) ble det vist at barn med ADHD *uten* følelseskalde og uemosjonelle trekk ikke hadde noen mindre effekt av methylfenidat-behandling når det kom til å redusere aggressiv atferd, sammenlignet med barn med ADHD *uten* følelseskalde og uemosjonelle trekk. Studien viste i tillegg at også kalde og uemosjonelle trekk i seg selv ble redusert som følge av behandling med methylfenidat. Dette tyder på at stimulanter kan være et lovende behandlingsalternativ også for voksne med liknende intra- og interpersonlige psykopatiske trekk. Methylfenidat har i tillegg vist seg å kunne ha terapeutisk effekt også på antisosiale individer uten ADHD, som demonstrert i en studie der administrering av methylfenidat førte til reduserte nivåer av impulsivitet blant kriminelle voksne menn uten en ADHD diagnose (Pietras, Cherek, Lane, Tcheremissine, & Steinberg, 2003).

Stimulanter har også en potensielt angstfremmende effekt, blant annet illustrert av at dextroamfetamin blant friske mennesker har vist seg å kunne påvirke limbisk respons til bilder av sinte og redde ansikter, og øke aktivering av amygdala (Hariri et al., 2002). En slik effekt kan tenkes å kunne ha terapeutisk virkning gjennom å øke amygdalabetinget fryktrespons blant antisosiale personer med et hypoaktivt fryktsystem, og på den måten øke disse individenes evne til emosjonelt basert sosial læring. Likevel fremstår ikke amfetaminer som utelukkende lovende med hensyn til behandling av antisosiale trekk og atferdstendenser. Corr og Kumari (2013) fant i motsetning til den overnevnte studien, at dextroamfetamin reduserte fryktrelatert respons til aversivt stimuli blant friske individer. Dette kontraindikerer bruk av dextroamfetamin i behandling av antisosiale individer preget av lav reaktivitet til aversivt og ubehagelig stimuli. Det gjenstår dog fortsatt å se hvilken effekt dextroamfetamin har på primærpsykopatiske individers fryktrespons.

3.4.2 Litium

Litium har i lang tid vært ansett som en potent farmakologisk agent til behandling av aggresjon og impulsivitet. I en dobbelblind placebo-kontrollert studie av Malone, Delaney, Luebbert, Cater og Campbell (2000) viste litium seg som betydelig mer effektivt enn placebo i behandling av alvorlig aggresjon blant unge med atferdsforstyrrelse. Lignende resultater ble funnet i en retrospektiv naturalistisk studie, der unge behandlet med litium for sin atferdsforstyrrelse også viste signifikante forbedringer med hensyn til aggressivitet (Masi et al., 2009). Litiums effekt på voksne individers antisosiale atferd fremstår også som positiv. Blant annet har administrering av litium vist seg å redusere aggresjon mot og mishandling av egne barn blant personlighetsforstyrrede impulsivt aggressive mødre (Prado - Lima, Knijnik, Juruena, & Padilla, 2001). Litium har også blitt vist å ha en gunstig effekt på grad av impulsivitet, irritabilitet, aggressiv og antisosial atferd, angst og depresjon blant voksne med ADHD (Dorrego, Canevaro, Kuzis, Sabe, & Starkstein, 2002). Samlet sett indikerer funnene av litiums effekt på antisosial atferd, at medikamentet i det minste kan virke positivt på individer med patologisk aggresjon.

3.4.3 Antiepileptika

Antiepileptika er en bred farmakologisk kategori, som hovedsakelig fungerer gjennom å modulere ulike biokjemiske prosesser til å enten redusere eksitatorisk eller øke inhibitorisk aktivitet i hjernen (White, 1999). Disse medikamentene har gjennom sine ulike virkningsmekanismer en antiepileptisk effekt, og brukes primært i behandling av epilepsi og

bipolar lidelse. Samtidig peker et betydelig antall studier i tillegg på en antiaggressiv effekt av antiepileptika. Huband, Ferriter, Nathan og Jones (2010) fant i en gjennomgang av 14 studier, at ulike antiepileptiske preparater var effektive i å redusere impulsiv aggresjon, verbal aggresjon og aggressive handlinger blant voksne pasienter med personlighetsforstyrrelser, og blant fengselsinnsatte. De tre antiepileptiske midlene fenytoin, karbamazepine og valproat/divalproex sodium har alle tre vist seg signifikant effektive i å redusere aggresjonsnivåer blant impulsivt aggressive menn (Stanford et al., 2005). Den samme antiaggressive effekten er funnet også ved behandling med enten topiramamat eller valproat blant et utvalg av psykosepasienter (Gobbi, Gaudreau, & Leblanc, 2006). Topiramamat har i tillegg vist seg å være effektiv i behandling av sinne og aggresjon i to placebokontrollerte dobbeltblinde studier av menn og kvinner med emosjonelt ustabil personlighetsforstyrrelse (Nickel et al., 2005; Nickel et al., 2004). Også de antiepileptiske midlene okskarbazepin og tiagabin har blitt rapportert å være effektive i behandling av voksne med impulsiv aggresjon (Gowin et al., 2012; Mattes, 2005).

Det er kanskje spesielt to typer antiepileptika som i litteraturen indikeres til behandling av antisosial atferd, nemlig valproat og fenytoin. Hollander, Swann, Coccaro, Jiang og Smith (2005) fant i sin studie, at 12 ukers behandling med valproat signifikant reduserte impulsiv aggresjon blant pasienter med emosjonelt ustabil personlighetsforstyrrelse. Dette er i overenstemmelse med tidligere funn som har vist at valproat har en selektiv antiaggressiv effekt for personer med en såkalt DSM "cluster B" personlighetsforstyrrelse (en kategori som utgjøres av antisosial, emosjonelt ustabil, histrionisk og narsissistisk personlighetsforstyrrelse) (Hollander et al., 2003). Også i behandling av ungdommer med atferdsforstyrrelse og kriminell bakgrunn har valproat vist seg å produsere positive forbedringer, spesielt i evne til impuls kontroll (Khanzode, Saxena, Kraemer, Chang, & Steiner, 2006). Når det kommer til fenytoins virkning på antisosial atferd, er det i en rekke dobbeltblinde og placebokontrollerte studier blitt demonstrert en signifikant antiaggressiv effekt av medikamentet blant impulsivt aggressive individer (Barratt, Stanford, Felthous, & Kent, 1997; Houston & Stanford, 2006; Stanford et al., 2001). Felles for funnene som knytter bruk av antiepileptika til reduksjon i aggresjonsnivåer, er dog at den antiaggressive effekten later til å være begrenset til impulsiv aggresjon, og ikke ha innvirkning på den instrumentelle varianten.

3.4.4 Atypiske antipsykotika

Når det kommer til muligheten for behandling av antisosiale lidelser ved hjelp av antipsykotika, er det særlig den påviste antiaggressive effekten disse medikamentene kan ha, som er av interesse. En studie av Kraus og Sheitman (2005) indikerer at det annengenerasjons antipsykotikumet klozapin kan redusere voldelig utagering blant individer med blant annet personlighetsforstyrrelser og psykoselidelser. En studie av antipsykotikumet olanzapine har på sin side demonstrert en lovende effekt med hensyn til å redusere impulsiv, men ikke instrumentell, aggresjon blant unge med alvorlig atferdsforstyrrelse (Masi et al., 2006), som kan indikere olanzapine til behandling av sekundærpsykopater, men ikke nødvendigvis av primærpsykopater. Klozapin og olanzapine er begge medikamenter som ofte resulterer i bivirkninger som vektøkning og sedasjon (Miller, 2000; Nasrallah, 2007), hvilket i de fleste tilfeller ikke er ønskelig, og ofte fører til seponering. Det atypiske antipsykotikumet risperidon er derimot forbundet med en mildere bivirkningsprofil (Conley, 2000), og har av Hirose (2001) blitt rapportert å ha hatt en betydelig terapeutisk effekt på aggresjon og impulsivitet i en kasusstudie av en 32 år gammel mann med APF. Ellers har også det antipsykotiske medikamentet kvetiapin vist seg å kunne ha en antiaggressiv og impulsivitetsdempende effekt blant både friske individer og pasienter med APF (Klasen et al., 2013; Walker, Thomas, & Allen, 2003). I tillegg er det blitt demonstrert at kvetiapin har potensiale til å kunne forsterke forbindelsen mellom prefrontale områder og amygdala, hvilket kan være en av de sentrale virkningsmekanismene som resulterer i redusert aggresjon som følge av behandling med kvetiapin (Klasen et al., 2013). Bruk av kvetiapin til behandling av antisosiale trekk vil dermed kunne være av særlig aktuelt for gruppen med antisosiale individer med påvist svekkelse i forbindelsene mellom frontale og limbiske strukturer. Den antiaggressive effekten av atypiske antipsykotika er interessant med tanke på deres biokjemiske virkningsmekanisme, da de er kjent for å ha en antagonistisk effekt på blant annet dopamin D2 reseptoren (Horacek et al., 2006), som hemmer virkningen av dopamin i hjernen. Altså later virkningsmekanismene til atypiske antipsykotiske medisiner å være i overenstemmelse med flere hypoteser og teorier rundt hvilke underliggende biologiske dysfunksjoner som er sentrale ved antisosiale lidelser.

3.4.5 ACE-hemmere

En gruppe medikamenter som nylig har blitt foreslått å kunne være effektive i behandling av antisosiale lidelser, er såkalt angiotensin-konverterende enzym-hemmere (ACE-hemmere) (Hobgood, 2013). Hobgood (2013) har lansert en hypotese med utgangspunkt i det

hormonelle systemet kjent som renin-angiotensin systemet (RAS). Hobgoods hypotese går ut på at RAS sin rolle i å produsere en opphisset tilstand i det sympatiske nervesystem, kan være bidragsytende i aktivering av aggressiv og antisosial atferd. Hun foreslår derfor at en blokkering av RAS sin effekt, gjennom administrering av ACE-hemmere, kan bidra til å motvirke antisosiale tendenser. Det er enda ikke gjort noe forskning som bekrefter at ACE-hemmere kan redusere antisosial atferd, men studier støtter hypotesen om at ACE og RAS-aktivitet kan ha en modulerende effekt på aggresjonsnivåer (Shleptsova et al., 2008). Det gjenstår fortsatt mye forskning før en kan si noe sikkert om ACE-hemmeres potensiale til å behandle antisosiale symptomer.

3.4.6 3,4 Metylendioksymetamfetamin (MDMA)

MDMA virker i sentralnervesystemet ved å øke tilgjengelige nivåer av serotonin, dopamin og noradrenalin, og er kjent for å fremkalle en opplevelse av nærhet og tilknytning til andre (de la Torre et al., 2004). Basert på det faktum at antisosiale lidelser og psykopati ofte er kjennetegnet av mangel på slike følelser, og ofte er forbundet med reduserte serotonininnivåer, er det nærliggende å anta at MDMA kan ha en terapeutisk effekt blant antisosiale individer. De relevante funnene med hensyn til MDMA's potensiale til å behandle antisosiale lidelser er likevel nokså sprikende.

Én måte MDMA muligens kan motivere til prososial atferd, og dermed forebygge antisosial atferd, er gjennom sin fasilitering av opplevd belønning i møte med ansiktsuttrykk som kommuniserer positive følelser (Bedi, Phan, Angstadt, & de Wit, 2009). En rekke nyere studier har vist at MDMA produserer en økning i prososial atferd, emosjonell empati, tillitt, omgjengelighet, gjensidighet og generøsitet (Bedi, Hyman, & de Wit, 2010; Hysek et al., 2014; Kirkpatrick, Delton, Robertson, & de Wit, 2015; Kirkpatrick, Lee, Wardle, Jacob, & de Wit, 2014; Kuypers et al., 2014; Schmid et al., 2014; Stewart et al., 2014). MDMA ser derimot ikke ut til å påvirke nivåer av kognitiv empati (Hysek et al., 2014; Kuypers et al., 2014; Schmid et al., 2014). Dette tilsier at MDMA neppe vil være nyttig i å redusere antisosial atferd om den er et resultat av manglende kognitiv empati og sosial intelligens. Ved antisosiale tilstander som derimot primært er preget av svekket emosjonell empati, som for eksempel ved psykopati, vil muligens saken være en annen.

En studie av Bedi et al. (2009) viser dog at høyere doser MDMA kan redusere limbisk aktivering i møte med sosialt stimuli som kommuniserer trussel. Flere studier har også

rapportert om indikasjoner for at MDMA kan føre til svekkelser i evne til å gjenkjenne negative emosjoner som tristhet, frykt og sinne, hos andre (Bedi et al., 2010; Hysek et al., 2014; Kirkpatrick et al., 2014; Schmid et al., 2014). Mye tyder dermed på at MDMA har en selektiv effekt på sosial prosessering, og at stoffet resulterer i en økt evne til å identifisere positive følelser hos andre (Hysek, Domes, & Liechti, 2012), men en samtidig redusert evne til å identifisere andre menneskers negative følelser. Disse funnene indikerer at MDMA også kan ha potensiale til å predisponere individer til utøvelse av risikofylte og antisosiale handlinger. Altså fremstår ikke MDMA som et lovende middel til behandling av antisosiale lidelser.

4. DISKUSJON

4.1 Et skille mellom typer antisosiale lidelser og assosierte underliggende avvik

Ved gjennomgang av litteraturen som omhandler antisosiale lidelser, peker det seg ut noe som fremstår som et kvalitativt og grunnleggende skille mellom antisosiale utøvere; nemlig det teoretikere og forskere i mange tiår har referert til som henholdsvis primærpsykopati og sekundærpsykopati. Det kan se ut som at disse to fenotypene fordrer ulike tilnærminger i en behandlingssetting, da de later til å være grunnleggende forskjellige på flere nivåer. Skillet mellom de to undergruppene av psykopati sammenfaller på mange områder med skillet mellom psykopati som diagnostisert med PCL-R, og diagnosene APF og DPF. Primær- og sekundærpsykopater vil som regel ha til felles at de utøver antisosiale handlinger; altså det antisosiale fasettet i PCL-R. Mye tyder likevel på at primærpsykopater og sekundærpsykopater har distinkt ulike underliggende nevrobiologiske avvik. Dette kommer blant annet til uttrykk gjennom en tilsynelatende ulik reaktivitet i deres nevrologiske og fysiologiske fryktsystem, der primærpsykopater later til å ha signifikant lavere nivåer av angst og autonom aktivering, sammenlignet med sekundærpsykopater (Serafim et al., 2009).

Et hittil ubesvart spørsmål er hvorvidt de ulike nevrobiologiske og fysiologiske avvikene som er blitt funnet blant individer med ulike antisosiale lidelser, hovedsakelig kan tilskrives gener eller miljø. Etiologien til antisosiale lidelser er svært omdiskutert i litteraturen. Som tidligere nevnt mener mange forskere at det eksisterer en hovedsakelig biologisk basert antisosial

gruppe (i form av primærpsykopater), og en antisosial gruppe som i større grad er formet av suboptimale oppvekstvilkår og erfaringer (i form av sekundærpsykopater, eller personer med APF eller DPF). Det kan tenkes at enkelte blir født med avvik som resulterer i hypoaktivitet i fryktsystemet og det øvrige nervesystem, mangler i det nødvendige nevrologiske utgangspunkt for å kunne lære sosiale og moralske normer og regler, og mangler i nevrologiske systemer ansvarlige for å produsere empati og øvrige emosjonelle reaksjoner til andres atferd. Samlet sett kan en anta medfødte avvik i hjernesystemer involvert i essensielle sosiale funksjoner, trolig vil kunne resultere i alvorlig antisosial atferd, uavhengig av oppvekstvilkår. Ved sekundærpsykopati, mener derimot mange forskere og teoretikere at de antisosiale trekkene heller skyldes miljømessige faktorer, muligens kombinert med en viss biologisk sårbarhet. En oppvekst preget av for eksempel mishandling, vil kunne resultere i kronisk hyperaktivering av individets fryktsystem, med følgende problemer i evne til å regulere emosjoner og atferd. Dette vil trolig kunne føre til utvikling av psykologiske mekanismer og nevrobiologiske forstyrrelser som predisponerer for antisosial atferd, og være utgangspunktet for det vi kaller sekundærpsykopati. Det viktigste å ta med seg fra dette når det kommer til fokuset for denne oppgaven, er sannsynligheten for at det kan ligge ulike nevrobiologiske avvik til grunn for antisosial atferd, som dermed fører med seg ulike implikasjoner for medikamentell behandling.

For å skille mellom de to teoretiske antisosiale hovedkonseptene i følgende diskusjonsdel vil jeg benytte meg av begrepene primærpsykopati og sekundærpsykopati. Begrepet primærpsykopati vil da referere til diagnosen psykopati ut fra kriteriene i PCL-R; altså diagnosen som særlig kjennetegnes og preges av affektive og mellommenneskelige psykopatiske trekk (PCL-R faktor 1), instrumentell aggresjon og lave nivåer av angst og autonom aktivering. Begrepet sekundærpsykopati vil derimot referere til de antisosiale diagnosene som hovedsakelig kjennetegnes av atferdsmessige antisosiale symptomer inkludert i PCL-R faktor 2, impulsiv aggresjon, og forhøyede eller normale nivåer av sentral og autonom aktivering og reaktivitet. Dette er typisk for diagnoser som APF og DPF. En slik grov inndeling i to antisosiale konstrukter er åpenbart svært forenklet og unyansert. Med stor sannsynlighet vil det eksistere store variasjoner innenfor de to gruppene med hensyn til antisosiale trekk, type aggresjon, og grad av sentral og autonom aktivitet og reaktivitet. Likevel er denne distinksjonen nyttig i en diskusjon av farmakologiske midlers terapeutiske potensiale, da den i det minste illustrer en viktig forskjell i bakgrunn og mål for behandling.

Primærpsykopater blir nesten uten unntak studert under fengselsopphold, nettopp fordi det er der forskere har tilgang til denne gruppen individer. Det betyr ikke at det ikke eksisterer individer i frihet med primærpsykopatiske trekk, som mangel på empati, tilbøyelighet til å kjede seg, og lave nivåer negativ emosjonalitet. Primærpsykopatiske trekk, som for eksempel lave nivåer angst eller empati, trenger ikke nødvendigvis å resultere i risikofylt antisosial atferd. Det kan tenkes at disse trekkene vil kunne utnyttes eller gis utløp for i mer konstruktive former, som for eksempel gjennom arbeid i høyst konkurransepregede og risikofylte bransjer. Muligens vil oppvekstforhold og sosioøkonomisk status være bidragsytende når det kommer til skillet mellom de som ender opp som kriminelle psykopater, og de som ender opp som mer veltilpassede og suksessfulle psykopatiske individer.

Det er hovedsakelig individene med alvorlig antisosial atferd det vil være aktuelt å søke farmakologisk behandling for. Dette uavhengig om den antisosiale atferden er et resultat av typisk primærpsykopatiske eller sekundærpsykopatiske karakteristikk. Som det kommer fram ved gjennomgang av litteraturen rundt dette temaet, kan verken antisosial atferd eller antisosiale lidelser dras under én kam. Trekk som svekket empati vil for eksempel trolig kunne skyldes avvik innenfor en rekke ulike nivåer. Det vil være seg avvik i speilnevroner, avvik i hjernestrukturer involvert i empatisk utvikling og prosessering, eller uregulerte emosjoner som blokkerer for empatisk opplevelse. Det kan derfor ikke forventes at én gitt type medisin vil kunne ha potensiale til å fremme empati blant alle med påvist empatisvikt. Teorien om at ulike nevrobiologiske avvik kan resultere i liknende antisosial atferd, understreker altså viktigheten av å identifisere hva som ligger bak det antisosiale uttrykket eller symptomet vi observerer i en behandlingssetting. Fokuset i en påbegynnende behandlingsprosess bør derfor først være å identifisere hva som sannsynligvis bidrar til å utløse, fasilitere og opprettholde det gitte antisosiale symptombildet. Ikke før dette er gjort vil det være hensiktsmessig å starte opp medisinerer med mål om å normalisere og behandle disse underliggende faktorene. Det er altså sannsynlig at enkelte trekk kanskje vil kunne behandles, eller i det minste forbedres, blant enkelte individer, men ikke blant andre, på grunn av sannsynlighetene for kvalitativt ulike bakgrunner for ett gitt patologisk uttrykk.

4.2 Medikamentell behandling av spesifikke antisosiale trekk og kjennetegn

Det faktum at en antisosial handling kan være grunnet i forskjellige avvik og mekanismer gjør utviklingen av farmakologiske behandlingsmetoder for antisosiale lidelser svært komplisert. Altså vil det ved forsøk på å behandle antisosiale individer med farmakologiske midler være essensielt med grundige utredninger i forkant, slik at en kan fastslå hvilke nevrobiologiske avvik som foreligger og er i behov for behandling. Det er også viktig å være bevisst på begrensningene ved medisinsk behandling. Medisiner kan benyttes i forsøk på å normalisere dysfunksjonelle, dysregulerte eller ubalanserte biologiske og nevrologiske systemer, men kan ikke forventes å kunne endre intrikate høyere ordens holdninger, tanker, forventninger eller intrapsykologiske og mellommenneskelige trekk. Til dette må som oftest atferdsmessige eller psykoterapeutiske intervensjoner til. Et viktig poeng er dog at forsøk på å opprette mer balanserte og velfungerende biologisk systemer ved hjelp av medisiner, kan tilrettelegge for og fasilitere utbytte av øvrige dynamiske behandlingstilnærminger og intervensjoner. Tatt i betraktning medisiners begrensninger, er det særlig fire typiske avvik ved antisosiale lidelser som peker seg ut som spesielt aktuelle mål for farmakologisk behandling: Avvik i sentral og autonom aktivering og reaktivitet, impulsivitet, aggresjon, og mangel på empati og prososiale følelser. Potensiale for å behandle disse avvikene vil i følgende del diskuteres.

4.2.1 Behandling av avvikende aktivering i stress- og fryktsystemet og manglende evne til betinget læring

Som tidligere nevnt fremkommer det i litteraturen at antisosiale lidelser later til å kunne bunne i både over- og underaktivering i de nevrologiske og endokrine stress- og fryktsystemene. Et underaktivt og hyporeaktivt fryktsystem vil trolig kunne predisponere for antisosiale handlinger gjennom å blant annet øke tilbøyelighet for spenningsøkende og risikofylt atferd. Det vil trolig også kunne resultere i svekket evne til å oppleve betingede aversive følelser, som blant friske mennesker spiller en viktig rolle når det kommer til å lære av konsekvenser og motiveres til sosial tilpasning. Et overaktivt og hyperreaktivt fryktsystem vil derimot henge sammen med en manglende evne til emosjonell og atferdsmessig regulering. Dette kan tenkes å kunne øke impulsivitet, og gi utslag i en lavere toleranse for ulike situasjoner og stimuli, og en følgende senket terskel for aggressiv utagering. Begge disse fenotypiske variantene vil altså kunne øke sannsynlighet for antisosial atferd. Dette tyder på at en normalisering av avvikende aktivering i stress- og fryktsystemene vil kunne ha

terapeutisk virkning både for primærpsykopatiske og sekundærpsykopatiske antisosiale individer, og være et lovende mål for farmakologisk behandling.

Et viktig spørsmål å ta stilling til blir i så fall hvilket nivå en skal sikte seg inn på å behandle. For eksempel vil én tilnærming være å sikte seg inn på det frontolimbiske system. En annen vil være å direkte sikte seg inn på å modulere HPA-aksen. Aktivitet i HPA-aksen og nivåer av kortison fremstår som sentrale mål for farmakologisk manipulering av fryktaktivering, med potensiale for å redusere antisosiale tendenser. Med tanke på at litteraturen antyder at lave basale nivåer av kortisol kan være involvert i aggresjon, indikeres HPA-aksen som et lovende mål for farmakologisk intervensjon. Underaktivitet i HPA-aksen vil trolig, i likhet med underaktivitet i frontolimbiske kretsløp, kunne føre til redusert opplevelse av frykt og opphisselse, hvilket igjen kan føre til manglende sperrer med hensyn til deltakelse i risikoatferd og utøvelse av antisosiale handlinger. Lave nivåer av kortisol behandles gjerne med hormonerstattende terapi, altså med hydrokortison, som er den farmakologiske versjonen av kortisol (Howlett, 1997). Samtidig tyder mye på at forhøyet aggresjon og lave kortisolnivåer ofte bunner i en dysfunksjonell frontolimbisk forbindelse og fungering. Dette kan indikere at behandling med medikamenter som heller sikter seg inn på å moderere disse underliggende avvikene vil være gunstigere.

Vasopressin, som hovedsakelig har vist seg å være positivt relatert til antisosiale aspekter, har blitt funnet å kunne styrke aktivitet og forbindelser i hjerneområder forbundet med fryktaktivering (Brunnlieb et al., 2013; Zink et al., 2010). Muligens kan funnene som knytter økte nivåer av vasopressin til økt aggresjon tilskrives nettopp effekten vasopressin har i å øke aktivering i fryktrelaterte kretsløp. Altså vil administrering av vasopressin kanskje ha potensiale til å øke fryktrespons og limbisk aktivering i tilfeller der det frontolimbiske system viser seg å være hypoaktivt. Dette vil muligens kunne forsterke opplevelse av frykt og aversjon mot antisosiale handlinger, og styrke evne til å lære av erfaringer. I denne sammenheng fremstår vasopressin som indikert til behandling av primærpsykopater, men ikke til behandling av sekundærpsykopater. Liknende funn er også gjort ved administrering av dextroamfetamin, men det kreves klart mer forskning før en kan si noe sikkert om hvorvidt dette sentralstimulerende stoffet kan ha gunstige effekter på voksne med antisosiale lidelser. Dextroamfetamin er funnet å kunne øke aktiviteten i amygdala, men er samtidig blitt vist å redusere fryktrespons. Dette kan virke motsigende, men trenger ikke å være det. Kanskje indikerer disse to resultatene heller at økt limbisk responsivitet ikke er nok til å igangsette en

funksjonell aktivering av fryktsystemet. Stimulanter kan muligens også ha andre virkningsmekanismer som motvirker fryktopplevelse, slik at dextroamfetamin, til tross for å føre til økt aktivering i amygdala, faktisk resulterer i en redusert fryktrespons.

Som det kommer frem i resultatdelen, har studier av GABAerg aktivitet illustrert at GABAs inhibitoriske effekt både kan resultere i reduksjon og økning av antisosiale tendenser. Dette støtter hypotesen om at reduksjoner i sentral aktivering kan ha en terapeutisk effekt om den antisosiale lidelsen bunner i sentral hyperaktivering, men samtidig ha potensiale til å fasilitere antisosial atferd i et ellers normalfungerende, eller allerede hypoaktivt fryktsystem. Det virker rimelig å tolke resultatene i den retning at GABA reseptor agonister trolig vil kunne være lovende som et behandlingsalternativ for sekundærpsykopater, med potensiale for å normalisere deres hyperaktive stress- og fryktsystem, men kontraindisert til behandling av primærpsykopater eller antisosiale individer uten patologisk forhøyet sentral aktivering. En av grunnene til dette kan være at GABAs angstdempende og sedative effekt i slike tilfeller faktisk kan øke predisposisjon for instrumentell aggresjon.

Sist, men ikke minst, tyder mye forskning også på at administrering av SSRI kan være hensiktsmessig ved forøk på å behandle avvikende sentral og autonom aktivering. Blant annet er det funnet at SSRI kan øke moralske valg (Crockett et al., 2010). Dette indikerer at økt serotonerg aktivitet muligens fører til en økt emosjonell og atferdsmessig vegring mot å begå antisosiale handlinger, hvilket som kan tyde på økt aktivering i sentrale frykktretser. At SSRI kan påvirke aktivitet i sentrale fryktrelaterte hjernekreter støttes også av det faktum at reduserte serotoninnivåer later til å kunne medføre svekket forbindelsen mellom amygdala og prefrontale områder (Passamonti et al., 2012). Å øke aktivering i fryktsystemer er ikke noe som vanligvis siktes mot i behandling av psykiske lidelser, men i tilfeller der et individ har et patologisk underaktivt fryktsystem vil en økt aktivering kunne tenkes å både resultere i økt unngåelse av høyrisiko situasjoner og handlinger, og fasilitere emosjonelt basert læring, som kan øke potensiale for å lære seg å avstå fra antisosial atferd. Til tross for at Crockett og kollegaers studie kan tyde på en slik gunstig effekt som følge av SSRI, er det ikke blitt påvist at økte nivåer serotonin har en direkte oppregulerende effekt på frontolimbisk aktivitet. Enkelte forskere argumenterer tvert imot for det motsatte, nemlig at SSRI har en nedregulerende effekt på frontolimbisk aktivitet, og derav en anxiolytisk virkning (Dunlop et al., 2011). Dette vil isåfall indikere bruk av SSRI til behandling av antisosiale individer med et hyperaktivt, heller enn et hypoaktivt fryktsystem.

En forklaring på en del av motsigelsene i litteraturen når det kommer til serotonins faktiske effekter og virkningsmekanismer, kan være at økte nivåer serotonin ikke i seg selv øker frontolimbisk aktivering, men derimot kan øke evnen til å oppdage truende stimuli, som igjen kan øke potensialet for limbisk aktivering på en mer indirekte måte. Det kan også være at effekten SSRI har på antisosial atferd avhenger av i hvilken grad serotonerge synapser i hjernen responderer på stimulering (Coccaro, Kavoussi, & Hauger, 1997). Dette kan bety at genetisk medierte variasjoner i fysiologisk respons på serotoninstimulering, kan påvirke hva slags effekt SSRI vil ha på antisosiale tendenser og trekk hos et gitt individ. Forklaringen kan også ligge i det faktum administrering av SSRI til personlighetsforstyrrede individer har vist seg å kunne øke aktivitet i prefrontale områder (New et al., 2004). Dette kan muligens føre til en forbedret evne til å forestille seg uønskede resultater og konsekvenser av situasjoner og handlinger, som igjen kan gi et økt potensiale for limbisk aktivering av frykt og aversjon. Samtidig vil en slik effekt kunne forsterke et individs evne til å overstyre og regulere limbisk aktivering. Dette kan altså forklare hvorfor en økning av serotonin kan føre til både opp- og nedregulering av hjerneaktivitet forbundet med frykt og aversjon. Basert på det faktum at personer med skader i frontale områder ofte får emosjonelle og atferdsmessige symptomer som minner om psykopati (Meyers, Berman, Scheibel, & Hayman, 1992; Stuss, Gow, & Hetherington, 1992), er det nærliggende å tenke seg at serotonerg betinget økning av prefrontal aktivitet muligens vil kunne bedre evne til emosjons- og atferdsgulering, og dermed ha potensiale til å behandle antisosiale tendenser, blant annet gjennom å bidra til en økt regulering av limbisk aktivitet og fryktresponser. Muligens er dette nøkkelen til SSRI sin positive effekt på enkelte antisosiale tendenser. Om dette skulle være tilfelle, vil SSRI først og fremst være indikert ved behandling av sekundærpsykopati.

4.2.2 Behandling av impulsivitet

Med tanke på at sentralstimulerende medisiner, som methylfenidat og dextroamfetamin, benyttes for å redusere blant annet impulsivitet blant individer med ADHD, peker denne typen medikamenter seg naturlig ut i søken etter farmakologiske alternativer for behandling av impulsive trekk blant individer med antisosiale lidelser. Stimulanter vil trolig kunne være særlig lovende til behandling av antisosiale individer med symptombilder dominert av patologiske nivåer av impulsivitet. Tatt i betraktning funnene rundt amfetaminers gunstige innvirkning på aggresjon blant unge med atferdsforstyrrelse, kan muligens denne typen preparater også benyttes for å behandle begynnende antisosiale tendenser blant unge. Dette vil

muligens kunne forhindre en videre uheldig utvikling, og potensielt forebygge at individer ender med diagnosene psykopati eller APF i voksen alder. Dette vil da trolig hovedsakelig kunne være en måte å forebygge utvikling av sekundærpsykopati på. Det faktum at sentralstimulerende medisiner, i tillegg til å redusere impulsivitet blant kriminelle uten ADHD, har vist seg å kunne redusere antisosiale intrapsykologiske trekk (Blader et al., 2013), antyder at denne gruppen medikamenter muligens også kan ha potensiale til å behandle antisosiale symptomer blant primærpsykopater. De positive resultatene med hensyn til behandling av antisosial atferd med stimulanter, uavhengig av ADHD diagnose, trenger mer empirisk støtte. De tyder dog i det minste på at visse antisosiale atferdstendenser er sensitive for farmakologisk intervensjon.

SSRI medikamentet paroxetine og antiepileptikumene valproat, rispedone og kvetiapin har også pekt seg ut som effektive i behandling av impulsivitet. Det disse medisinene har til felles er en potensiell angstdempende effekt (Ravindran & Stein, 2010), som igjen tyder på at reduksjon av aktivitet i fryktsystemer muligens kan være det som ligger til grunn for den positive effekten disse medisinene har på evnen til å kontrollere impulser og atferd. Altså fremstår de først og fremst som lovende til bruk i behandling av antisosial atferd som bunner i typiske sekundærpsykopatiske nevrobiologiske avvik. Det ville være interessant å finne ut om en liknende effekt i å redusere impulsivitet og antisosiale trekk ville kunne oppnås ved administrering til primærpsykopater. I så fall ville det avkrefte en hypotese om at det er disse medikamentenes angstdempende effekt som produserer reduksjonen i antisosiale trekk.

Samtidig kan en sette spørsmålstegn ved hvorvidt impulsivitet egentlig egner seg som et universalt kriterie for antisosiale lidelser. Muligens er impulsivitet et trekk som hovedsakelig er karakteristisk for diagnosene assosiert med sekundærpsykopati, og forårsaket av hyperaktivering og manglende regulering i disse individenes nervesystem. Empirisk forskning støtter skillet mellom primær og sekundærpsykopati når det kommer til nivåer av impulsivitet, og indikerer at impulsivitet tilsynelatende er et sekundærpsykopatisk, fremfor et primærpsykopatisk kjennetegn (Hicks, Markon, Patrick, Krueger, & Newman, 2004; Ray, Poythress, Weir, & Rickelm, 2009; Snowden & Gray, 2011). Dette tyder dermed på at impulsivitet kan bidra til å forklare aggressive og antisosiale handlinger blant sekundærpsykopater, men ikke blant primærpsykopater. Dette indikerer i praksis at farmakologisk behandling av impulsivitet trolig begrenser seg til å kunne redusere antisosiale

symptomer blant sekundærpsykopatiske individer. Dette skillet vil diskuteres i mer detalj i følgende avsnitt i forbindelse med aggresjon.

4.2.3 Behandling av aggresjon

Av forskning og litteratur med relevans for farmakologisk behandling av antisosiale lidelser foreligger det desidert størst volum av arbeid innenfor feltet som fokuserer på medisinsk behandling av patologisk aggresjon. Før diskusjon av de aktuelle resultatene for behandling av aggresjon bør det gjøres en distinksjon mellom de forskjellige typene aggresjon. Aggresjon gir seg til uttrykk i ulike former, og dette kan trolig ha betydning for hvilken farmakologisk intervensjon som vil kunne være effektiv.

Et skille mellom instrumentell og impulsiv aggresjon

Med tanke på at en del forskning viser til resultater som tyder på at det eksisterer ulike fenotypiske antisosiale varianter, blir også skillet mellom instrumentell og impulsiv aggresjon relevant. De to typene aggresjon er ulikt forbundet med de to antisosiale fenotypene, som tenkes å være forskjellige både med hensyn til etiologi, underliggende nevrobiologiske avvik og resulterende antisosiale trekk. Som tidligere nevnt er instrumentell aggresjon typisk for primærpsykopatiske individer, mens sekundærpsykopater er kjent for å hovedsakelig uttrykke impulsiv aggresjon. Åpenbart antisosiale handlinger, som for eksempel svindel, ran eller drap, blir begått av både psykopatiske og ikke-psykopatiske individer, men bakgrunnen for den samme ugjerningen kan være svært ulik, og være resultat av vidt forskjellige prosesser og patologiske avvik.

For å illustrere forskjellen på instrumentell og impulsiv aggresjon kan en tenke seg at instrumentell aggresjon mer sannsynlig vil komme til uttrykk gjennom et planlagt drap, med en hensikt om å oppnå en egen vinning, det være seg for eksempel makt eller penger. Impulsiv aggresjon vil derimot mest sannsynlig heller resultere i et affektivt motivert drap som følge av tap av kontroll, og i større grad være en reaksjon på en provokasjon og et resultat av uregulert sinne. Av denne grunn blir ofte proaktiv og reaktiv aggresjon brukt som betegnelser på disse to ulike formene for aggresjon. Med utgangspunkt i den forskningen som er gjort på behandling av aggressive tendenser som ofte akkompagnerer antisosiale lidelser, ser det ut til å være hovedsakelig den impulsive typen aggresjon som har potensiale til å la seg behandle farmakologisk. En mulig årsak til dette er at farmakologisk nedregulering av hyperreaktivitet i sentralt og perifert nervesystem, som kan resultere i impulsive former for

aggressive handlinger, er enklere å påvirke farmakologisk enn de mer kompliserte og intrikate psykologiske prosessene og disposisjonene som kan antas å ligge til grunn for mer instrumentelle former for aggresjon.

Farmakologisk behandling av impulsiv aggresjon

Basert på litteraturen er det uten tvil SSRI som fremstår som den mest lovende kandidaten med hensyn til å behandle patologisk impulsiv aggresjon ved antisosiale lidelser. SSRI sin antiaggressive effekt kan tenkes å være et resultat av økt aktivitet i orbitofrontale områder og en følgende økt evne til emosjonsregulering. Denne hypotesen er i overenstemmelse med forskning som tyder på at impulsiv aggresjon stammer fra emosjonell dysregulering (Davidson, Putnam, & Larson, 2000), og at OFK later til å være blant de mest sentrale områdene for regulering av emosjoner og autonom aktivitet, blant annet gjennom sin rolle i å regulere og inhibere aktivitet i amygdala (Ghashghaei & Barbas, 2002). Dette kan også forklare Dolan og Anderson (2003) sine funn av en positiv korrelasjon mellom serotoninivåer og mellommenneskelige psykopatiske trekk, og en negative korrelasjon mellom serotoninivåer og atferdskomponenter ved psykopati. Det er også i overenstemmelse med Dunlop et al. (2011) sine funn, som indikerer at administrering av SSRI later til å redusere atferdsrelaterte antisosiale trekk og tilbøyeligheter, men samtidig kunne øke de mer adaptive interpersonlige psykopatiske trekkene som dominans, sosial sjarm og sosial fryktløshet. Det er liten tvil om at sosial dominans og fryktløshet er langt mer adaptivt enn impulsiv aggresjon, kriminalitet og vold, og dette vil muligens være en potensiell bieffekt man må være villig til å risikere i søken om å dempe alvorlig aggresjon.

Når det kommer til reduksjon av impulsiv aggresjon har også beta-blokkere vist seg effektive ved en rekke psykiske lidelser. Dette kan trolig ha noe med denne typen medisiners virkning i å hemme noradrenerg aktivering og generell autonom opphisselse. En effekt av dette vil kunne være at terskelen for å handle ut av aggresjon økes, hvilket muligens kan tilskrives redusert aktivitet i HPA-aksen og svekket utskillelse av kortisol. Dette trenger ikke motsi funn av reboxetine sin effekt av å hemme fiendtlige følelser og fremme positiv sosial fungering, da disse funnene er gjort på friske individer, som dermed ikke nødvendigvis i utgangspunktet har problemer med regulering av egne emosjoner og atferd, og derfor derimot kan oppleve økt noradrenerg aktivitet som positivt. Med hensyn til at farmakologisk reduksjon av autonom aktivering tilsynelatende kan være effektivt i behandling av patologisk impulsiv aggresjon, kan også GABA-modulerende legemidler og antiepileptika være indisert.

Dette har god støtte i litteraturen. Disse medikamentene vil trolig hovedsakelig kunne være effektive i behandling av typisk sekundærpsykopatiske antisosiale individer. Det later også til at pasienter med hovedsakelig impulsiv aggressiv atferd vil kunne dra ha nytte av litiumbehandling. Likevel skal behandling av litium gjennomføres med varsomhet, da en rekke negative bivirkninger er forbundet med bruk av dette medikamentet (Livingstone & Rampes, 2006). Den eksakte nevrokjemiske mekanismen til litium er ukjent, men mye tyder på at litium fører til en økning i serotoninnivåer og serotonerg aktivitet (Massot et al., 1999), i likhet med SSRI. Dette er igjen i overensstemmelse med det faktum at reduserte serotoninnivåer er blitt knyttet til atferdsmessige antisosiale trekk kjennetegnet av PCL-R faktor 2, og kan tyde på at litiums antiaggressive effekt delvis kan tilskrives serotoninmedierte prosesser.

Farmakologisk behandling av instrumentell aggresjon

I motsetning til de mange farmakologiske alternativene for behandling av impulsive og reaktive former for aggresjon, foreligger det tilsynelatende ingen gode studier som indikerer mulighet for farmakologisk behandling av instrumentell og proaktiv aggresjon. Dette peker på det klare skillet mellom disse to formene for aggressiv atferd, og de sannsynlige forskjellene i underliggende årsak. Bakgrunnen for instrumentell aggresjon kan ikke antas å kun skyldes det motsatte av det vi kan anta at predisponerer for impulsiv aggresjon; altså vil det trolig ikke være tilstrekkelig å forsøke å farmakologisk normalisere et overregulert eller hypoaktiv nervesystem. Med stor sannsynlighet ligger det også grunnleggende psykologiske, motivasjonelle, holdningsrelaterte og personlighetsmessige faktorer til grunn for denne typen atferd. Dette forklarer hvorfor ikke en farmakologisk behandlingstilnærming fremstår som egnet. Muligens vil farmaka som oppjusterer limbisk reaktivitet og aktivering, ved for eksempel eksponering for negative stimuli og konsekvenser, kunne være til hjelp i kombinasjon med mer atferdsfokuserede og psykoterapeutiske behandlingsintervensjoner for individer med instrumentell aggresjon. Inntil en slik hypotese testes, kan en dog kun spekulere i om for eksempel sentralstimulerende medisiner muligens ville kunne ha potensiale til å fasilitere emosjonell, betinget og instrumentell læring. I så fall kunne dette muligens bidratt til å forsterke effekten av behandlingstilnærminger som sikter seg inn mot å behandle underliggende psykologiske faktorer som kan antas å ligge til grunn for instrumentell aggressiv atferd. Det kan også tenkes at farmakologisk behandling av manglende empati og prososiale følelser ville kunne være en lovende tilnærming for å redusere tilbøyelighet til å begå overlagte og instrumentelt aggressive antisosiale handlinger.

4.2.4 Behandling av manglende empati og prososiale følelser

Reduserte empatinivåer er et typisk kjennetegn ved antisosiale lidelser, da særlig ved primærpsykopati. Empati er en viktig faktor for å fremme prososial atferd, og er i tillegg blitt funnet å være negativt korrelert med aggressiv antisosial atferd (Ellis, 1982). Dette indikerer at øking av empati kan være et viktig steg i behandling og forebygging av antisosiale aspekter ved primær- og sekundærpsykopati. I behandling av manglende empati og prososiale følelser er det særlig hormonet oksytocin og det sentralstimulerende middelet MDMA som fremstår som lovende.

Oksytocin later til å ha en rekke positive effekter på prososial atferd og empati. Samtidig er det funnet at forhøyede oksytocinnivåer derimot kan være knyttet til atferdsmessige psykopatiske trekk. En forklaring på dette kan være at oksytocin blant annet har en anxiolytisk effekt, som trolig oppnås gjennom neuropeptidets nedregulerende virkning på HPA-aksens stressrelaterte aktivitet (Windle, Shanks, Lightman, & Ingram, 1997). Oksytocin har i tillegg vist seg å kunne redusere aktivitet i amygdala (Sobota, Mihara, Forrest, Featherstone, & Siegel, 2015). En redusert fryktsrespons er som sagt allerede etablert blant mange teoretikere som et typisk nevrofysiologisk trekk blant primærpsykopatiske individer, og antas å spille en rolle i denne gruppens risikofylte antisosiale atferd og manglende evne til sosial og betingingsbasert læring. På grunnlag av dette, fremstår oksytocin kontraindisert til bruk i behandling av typisk primærpsykopatiske individer med en allerede nedsatt respons og aktivitet i HPA-aksen og/eller i det frontolimbiske system. Sekundærpsykopatiske individer derimot, og da kanskje spesielt de med et hyperaktivt fryktsystem, vil med større sannsynlighet kunne behandles med oksytocin. Disse individene vil optimalt sett kunne dra nytte både av neuropeptidets effekt i å øke evne til å identifisere sosiale signaler og oppleve emosjonell empati, og dets angstdempende virkning. Dette understreker igjen viktigheten av å skille mellom primær- og sekundærpsykopati i en behandlingssituasjon, da dette hormons effekt later til å virke sammen med og avhenge av genetiske, biologiske og situasjonelle faktorer (Bartz et al., 2011). Mye tyder altså på at oksytocin kan øke empati og bedre sosial prosessering. Samtidig ser det ut til å kunne dempe frykt, hvilket er uheldig ved behandling av individer med allerede redusert aktivitet i hjernens fryktsystemer. Hvilke nevrobiologiske og psykologiske faktorer som ligger under den antisosiale atferden later altså til å være sentralt med hensyn til hvorvidt oksytocin vil ha potensiale til å kunne ha en positiv

behandlingseffekt. Eksempelvis indikerer forskning at prososial effekt ved administrering av oksytocin kan variere som funksjon av omsorgshistorie i barndom (Riem et al., 2013).

Det sentralstimulerende middelet MDMA har lenge blitt knyttet til empati og prososiale følelser. Det er dermed et interessant preparat med hensyn til behandling av antisosiale lidelser. MDMA har vist seg å kunne øke plasmanivåer av blant annet kortisol og oksytocin; hormoner som også er blitt indikert å kunne spille en rolle med hensyn til prososial og antisosial atferd (Dumont et al., 2009; Hysek et al., 2012; Hysek et al., 2014; Schmid et al., 2014). Enkelte forskere mener at det er MDMA's effekt av å øke oksytocinnivåer i blodet, som kan tilskrives ansvaret for stoffets positive sosiale virkning (Dunmot et al., 2009). Andre motsetter seg en slik hypotese, og har foreslått at det er MDMA's virkning på det serotonerge system som er sentralt for stoffets prososiale effekt (Kuypers et al., 2014). MDMA's serotoninøkende virkning er uansett trolig en sentral underliggende mekanismen bak dets observerte effekt i å kunne øke prososiale følelser og opplevelser. Dette gir også teoretisk sett mening, med hensyn til de mange indikasjonene på at serotonerge agenter er potente i å redusere antisosiale tendenser blant individer med nedsatt serotonerg aktivitet. Dette er sannsynligvis særlig sentralt ved sekundærpsykopati.

Det kan virke som at den prososiale effekten av MDMA delvis også skyldes en reduksjon i limbisk reaktivitet til negativt og truende stimuli, og indikerer i den forbindelse også MDMA til behandling av sekundærpsykopati, men ikke primærpsykopati. Enkelte studier tyder likevel på at virkningene av MDMA ikke er like gunstige som de ved første øyekast kan fremstå. Det er blant annet funnet indikatorer for økte nivåer av impulsivitet blant MDMA-brukere, med en positiv sammenheng mellom rapportert MDMA-bruk, og skårer på mål av impulsive trekk (Morgan, 1998). Det er altså mulig at langvarig bruk av MDMA kan føre til økt impulsivitet. Sålangt er kun et korrelasjonelt forhold demonstrert, og en kan dermed ikke dra noen sikre slutninger om kausalitet per i dag. En fryktet konsekvens av MDMA-bruk er dog faren for nevrotoksiske effekter på det serotonerge system. Det faktum at langtidsbruk av MDMA er blitt knyttet til senere redusert serotonerg fungering (de la Torre et al., 2004; Tuchtenhagen et al., 2000), indikerer at MDMA i lengden vil kunne resultere i svekket evne til regulering av atferd og impulser. Dette setter store spørsmålstegn til hvorvidt MDMA egner seg som en behandlingsagent ved antisosiale lidelser. Til tross for MDMA's påviste akutte effekt i å øke serotonininnivåer i hjernen, fremstår det sålangt ikke som et lovende behandlingspreparat for antisosiale lidelser. Funn av redusert limbisk aktivitet, økt impulsivitet og svekkede evner til

identifisering av negative emosjoner hos andre som følge av MDMA-bruk, tyder på at MDMA trolig er kontraindikert til behandling av særlig primærpsykopati, men kanskje også assosierte antisosiale lidelser. MDMA fremstår derimot som langt mer lovende til behandling av angst-tilstander, PTSD og depresjon.

Når det kommer til farmakologisk fremming av empati og prososial fungering indikerer altså studier at oksytocin kan være lovende i behandling av sekundærpsykopater, men ikke primærpsykopater. MDMA fremstår derimot med såpass mye usikkerhet forbundet til seg, at det fortsatt vil kreve mer forskning før en kan si noe sikkert om hvorvidt MDMA faktisk vil kunne ha en terapeutisk effekt på en eller flere av de ulike formene for antisosiale lidelser, og om de negative langtidseffektene kan kontrolleres for, eller unngås. Behandling av ubalanserte nivåer vasopressin og testosteron vil også trolig kunne ha positiv modulerende effekt på antisosial atferd på tvers av distinksjonen mellom primær- og sekundærpsykopati, fordi forstyrrelse av sosial prosessering og empatiutvikling trolig vil forhøye risiko for antisosial atferd uansett hvilken type grunnleggende nevrobiologisk dysfunksjon som ligger til grunn for den antisosiale lidelsen det er snakk om. Det samme kan det antas at vil gjelde ved en farmakologisk demping av en eventuell hyperaktiv dopaminerg aktivitet. Med tanke på at SSRI i tillegg til å øke serotonerg aktivitet, er foreslått å kunne redusere dopaminerg aktivitet (Dremencov, El Mansari, & Blier, 2009; Kugaya et al., 2003), fremstår disse som spesielt lovende farmakologiske preparater til behandling av antisosiale individer med redusert serotonerg fungering.

Igjen er en kanskje nødt til å forholde seg til indikasjonene for et skille mellom primær- og sekundærpsykopati, og åpne for at også empatisvikt muligens kan stamme fra to distinkte underliggende nevrobiologiske avvik. Det kan tenkes at primærpsykopaters manglende empati stammer fra den svekkede aktivering og reaktiviteten i deres i nervesystem. Dette kan føre til en manglende evne til å speile og dele andres fysiske og emosjonelle smerte, og kan tenkes å kunne resultere i et kraftig amputert potensial for å oppleve empati på et emosjonelt plan, men ikke nødvendigvis på et kognitivt plan. Sekundærpsykopaters empatisvikt vil trolig derimot stamme fra en manglende evne til å regulere egne emosjoner på en måte som gjør de ute av stand til å skille mellom egen og andres smerte og ta andres perspektiv. Dette vil trolig ha potensiale til å kunne gi utslag i både svekket kognitiv og emosjonell empati. Det faktum at personer med APF er funnet å ha større problemer med gjenkjenning av andres emosjoner enn personer med diagnosen psykopati (Dolan & Fullam, 2004), gir delvis støtte til hypotesen

om at sekundærpsykopater har større mentaliseringsproblemer enn primærpsykopater, som altså kan forklare deler av deres, men ikke primærpsykopaters empatisvikt.

4.3 Potensiale for farmakologisk behandling av antisosiale lidelser

Et viktig spørsmål å vurdere er hvordan å best utnytte medikamenter i behandlingen av antisosiale grupper. Med tanke på at psykoterapeutiske og atferdsvitenskapelige intervensjoner i stor grad har vist seg å være ineffektive behandlingsmetoder for denne gruppen pasienter, fremstår utforskning av medikamentell behandling som et viktig neste steg. Mye av forskningen på området så langt tilsier dog at medisiner ikke kan forventes å forbedre samtlige av denne pasientgruppens antisosiale trekk og atferdstilbøyeligheter. I stedet later farmakologiske midler til å være langt mer lovende til behandling av bestemte og avgrensede symptomer ved de ulike antisosiale diagnosekategoriene. Som tidligere nevnt er de tre mest brukte diagnosekategoriene for antisosiale lidelser psykopati (PCL-R), dyssosial personlighetsforstyrrelse (ICD) og antisosial personlighetsforstyrrelse (DSM). Disse diagnosekategoriene overlapper kun delvis med hverandre. Altså burde ikke individene som innfrir kriteriene for én eller flere av disse diagnosene dras under én kam. Heller ikke når det kommer til behandling.

Med hensyn til den stadig voksende litteraturen som støtter en distinksjon mellom primærpsykopatiske og sekundærpsykopatiske individer når det kommer til både symptombylde og underliggende nevrobiologiske avvik, vil det med stor sannsynlighet være gunstig å ha en bevissthet om disse forskjellene også i en behandlingssetting. Dette understreker viktigheten av nøye og detaljert utredning i forkant av valg og oppstart av behandling. Testing av fysiologisk og nevralt aktivitet og reaktivitet kan muligens bidra til å ytterligere spesifisere antisosiale diagnoser i en utredningsprosess, hvilket kan gi behandlere indikasjoner på hva slags underliggende dysfunksjoner som muligens predisponerer det gitte individ for antisosial atferd. Dette vil potensielt kunne veilede behandlere på en måte som vil gjøre de i bedre stand til å ta mer informerte valg med hensyn til behandlingsintervensjoner for antisosiale individer, og dermed også øke sannsynligheten for at det de foreskriver vil ha positiv effekt. Mer effektiv behandling av antisosiale individer vil både kunne bidra til å spare samfunnet for store økonomiske ressurser, enkeltindivider for en rekke potensielle belastninger og pasienter for videre destruktiv atferd. Et eksempel på en slik utrednings kan

være biologisk testing av en antisosiale pasients serotonerge fungering, der tegn til unormalt lav serotonerg aktivitet kan indikere behandling med SSRI.

I tillegg til å i fremtiden muligens kunne benyttes til å rette opp i eller balansere påviste nevrobiologiske dysfunksjoner og avvik blant antisosiale individer, vil farmakologisk behandling også kanskje kunne anvendes i kombinasjon med andre typer intervensjonsmetoder. Det er blant antisosiale individer blitt funnet strukturelle og funksjonelle avvik i og mellom hjerneområder involvert i forsterkningsbasert læring. Dette kan forårsake svekket evne til å lære som følge av belønning og straff, hvilket delvis kan forklare både antisosiale symptomer og den manglende suksessen psykologien har hatt i å behandle antisosiale lidelser. Dysfunksjoner i det emosjonelt baserte læringssystemet vil trolig kunne resultere i en redusert evne til å lære av erfaringer og gjøre valg basert på tidligere emosjonelle opplevelser og konsekvenser. Dette kan trolig være med på å bidra til skjevutvikling blant antisosiale individer og ytterligere øke risiko for antisosiale valg og handlinger. Farmakologiske midler med virkningsmekanismer som kan fremme læringspotensiale, gjennom å for eksempel øke nevralt og fysiologisk aktivering og reaktivitet til belønnende og avstraffende stimuli, vil kanskje kunne legge til rette for utbytte av øvrige intervensjonstilnærminger blant individer med påvist lav aktivering i sine nervesystem.

Medisinske og psykologiske behandlingstilnærminger kan altså tenkes å kunne utfylle hverandre på minst to måter: Medikamenter kan ha potensiale til å gjøre pasienter i bedre stand til å gjennomføre og dra nytte av terapeutiske og atferdspsykologiske behandlingsforløp, og dermed spille en fasiliterende rolle i behandlingen. Det er også nærliggende å forestille seg at intervensjonsmetodene kan komplimentere hverandre ved å modifisere ulike nivåer av en antisosial lidelse. I en slik behandlingsmodell vil altså medikamenter benyttes for å behandle de biologisk baserte dysfunksjonene og symptomene, mens terapeutiske intervensjoner på sin side vil kunne bidra til å modifisere samtidige dysfunksjonelle høyere ordens kognisjoner, følelser, holdninger og personlighetstrekk som bidrar til det gitte antisosiale symptom bildet.

Det er også viktig å ta i betraktning muligheten for komorbide lidelser som kan komplisere en behandlingsprosess ytterligere, og på mange måter sabotere for utbytte av ulike behandlingstilnærminger. Medikamenter vil altså i tillegg kunne være nødvendige å benytte for å behandle komorbide diagnoser, blant personer med antisosiale lidelser. Dette vil trolig

kunne være bidragsytende også med hensyn til å redusere antisosiale symptomer. Et eksempel kan være at administrering av sentralstimulerende medisiner til personer med APF for å behandle en komorbid ADHD-diagnose samtidig kan bidra til å behandle symptomer på diagnosen APF gjennom å redusere blant annet impulsivitet.

4.4 Praktiske og etiske utfordringer

I hvilke situasjoner medikamenter kan være aktuelt å foreskrive er et annet viktig spørsmål å vurdere. Medikamenter vil trolig være særlig aktuelt å vurdere når et individ er til fare for seg selv eller andre, og andre behandlingsmetoder ikke har vist resultater. Administrering av medisiner vil for eksempel kunne være indikert som en del av et forsøk på rehabilitering av notorisk kriminelle primær- og sekundærpsykopater under soning av straff i fengsel, eller som del av en rehabiliteringsprosess tilknyttet andre instanser. Forsøk på farmakologisk behandling i kombinasjon med andre behandlingsintervensjoner ville kanskje også kunne vært egnet som et alternativ til fengselsstraff for gjengangskriminelle antisosiale individer som ikke lærer av straff og fortsetter å begå antisosiale handlinger etter gjentatte fengselsdommer.

Til tross for mulighetene tilknyttet bruk av medikamenter i rehabilitering og behandling av antisosiale individer, er det en rekke etiske problemer forbundet med det å skulle administrere medisiner for å behandle antisosiale lidelser. Det første problemet er knyttet til prinsippet om frivillighet. Selv om det kan tenkes at mange individer med antisosiale lidelser vil gå med på å forsøke medisinsk behandling, vil det med stor sannsynlighet også være mange som ikke samtykker til dette. Hvordan burde dette håndteres? Burde for eksempel individer under soning som går med på å behandles med medikamenter få nytte fordeler for sin samarbeidsvilje? Dette ville på mange måter være urettferdig, da årsakene til å nekte medikamentell behandling kan være mange, og i bunn og grunn er disse en privatsak. Selv om ulike farmaka later til å kunne ha en positiv effekt når det kommer til å redusere antisosiale symptomer, kan en ikke tvinge myndige mennesker til å innta medisiner. Å tilby antisosiale kriminelle individer en redusert fengselsstraff om de samtykker til medisinsk behandling fremstår på mange måter som en trussel heller enn et tilbud, og kan hevdes å ikke være i overenstemmelse med idealet om å gi et individ mulighet til å ta et fritt og selvstendig valg vedrørende å samtykke til farmakologisk behandling.

Når det kommer til behandling av primærpsykopater melder et annet viktig etisk spørsmål seg. Blant denne gruppen individer vil et potensielt mål for farmakologisk intervensjon tilsynelatende kunne være å øke aktivering i deres underaktive nervesystem på en måte som øker sannsynligheten for å oppleve negative emosjoner. En slik farmakologisk intervensjon ville ta sikte på å fasilitere for opplevelse av aversjon og motvilje til å begå antisosiale handlinger, samt for evne til å avlære antisosial atferd. Til tross for at dette i teorien kan fremstå som et godt behandlingsalternativ for en antisosial undergruppe som frem til nå har fremstått som svært vanskelig å behandle, bærer en slik tilnærming med seg et alvorlig etiske dilemma; er det riktig å søke å fremkalle økt angst og negativ emosjonalitet i et enkelt individ, som et middel for å nå et mål som er i det øvrige samfunnets interesse? Dette er helt klart etisk uforsvarlig på mange måter, hvilket ytterligere bidrar til å utfordre psykiatriens mulighet for å behandle primærpsykopatiske individer.

En siste etisk utfordring er risikoen for alvorlige bivirkninger tilknyttet medikamentell behandling. Så å si alle medisiner bærer med seg mulige bivirkninger, som i seg selv kan virke betydelig forstyrrende på en rekke aspekter i et individs liv. I tillegg foreligger det ved enkelte medisiner en alvorlig fare for livet ved overdose eller blanding med andre stoffer. I forbindelse med behandling av antisosiale individer, som ofte kan ha en nonchalant holdning til regler, tilbøyelighet til spenningssøking og/eller være preget av impulsive valg, fremstår risiko for alvorlige utfall tilknyttet medisinerings særlig stor. Dette faktum fordrer at behandlere opptrer med stor varsomhet, og har nøye kontrollrutiner, når det kommer til foreskriving av for eksempel benzodiazepiner, litium, MDMA og antiepileptika.

4.5 Begrensninger ved studien

Det eksisterer en rekke begrensninger ved denne studien. For det første inkluderer mange av studiene i denne litteraturgjennomgangen utvalg bestående kun av friske personer uten antisosiale diagnoser. Funnene i disse studiene kan altså ikke generaliseres/overføres til de diagnostiske gruppene som er hovedfokus i denne litteraturstudiens problemstilling. Dette gjør resultatene fra disse studiene av begrenset verdi med hensyn til å kunne dra slutninger utover hva en kan forvente som følge av farmakologisk regulering blant individer med relativt normalfungerende sentralt og autonomt nervesystem. Som det kommer frem i oppgaven, tyder mye på at det foreligger en rekke nevrobiologiske forskjeller mellom friske individer og individer med antisosiale diagnoser. Funnene knyttet til studier av friske individer kan dog

være til hjelp i form av å veilede videre forskning som kan avdekke hvorvidt ulike nevrobiologiske manipulasjoner ved hjelp av medikamenter kan ha terapeutiske effekter på utvalg bestående av antisosiale individer.

Når det kommer til studiene som derimot inkluderer utvalg bestående av antisosiale eller patologiske individer, blir en annen begrensning tydelig; nemlig det faktum at de fleste av disse utvalgene utelukkende eller hovedsakelig består av menn. Dette er trolig en konsekvens av at mye av forskningen på antisosiale individer av praktiske hensyn er blitt gjort på mannlige fengselsinnsatte. Det faktum at den klare overvekten av forskning på antisosiale individer er gjort på mannlige utvalg, ikke kvinnelige, fører til at funnene blir vanskelige å generalisere. Vi vet langt mindre om antisosiale kvinner enn menn, og er i fare for å gå glipp av potensielt verdifull informasjon om ikke mer forskning vies til å også studere kvinner med antisosiale lidelser.

Denne litteraturgjennomgangen har også inkludert enkelte funn fra studier av barn og unge med antisosiale trekk. Til tross for at mye forskning tyder på at unge med bestemte antisosiale kjennetegn er i særdeles høy risiko for å vokse opp til å bli voksne med antisosiale lidelser, kan ikke funn gjort i disse studiene automatisk overføres til en voksen antisosial populasjon. Mye kan forandre seg i årene fra barn og ungdom til voksen. I tillegg har barn og unge langt mer plastiske nervesystem, og større potensiale for endring av trekk og atferd, sammenlignet med voksne individer. Dette gir grunn til å anta at farmakologiske intervensjoner som kan ha vist seg effektive i å behandle antisosiale symptomer blant barn og unge, ikke nødvendigvis vil ha noen effekt i å behandle voksne antisosiale individer. Resultater fra behandlingsstudier av barn og unge kan imidlertid gi verdifull informasjon som kan veilede videre forskning på behandlingsmetoder for voksne antisosiale lidelser. Dette er årsaken til at enkelte av disse studiene har blitt inkludert i denne litteraturgjennomgangen.

Det er i tillegg problematisk at det ikke foreligger en enighet blant forskere om hvilke diagnoser og diagnoseverktøy som best fanger antisosiale lidelser. Dette har resultert i en fragmentering i litteraturen som tar for seg spørsmål om hva som ligger bak patologisk antisosial atferd, hva som skal til for at et individ skal kunne sies å ha en klinisk antisosial lidelse og hvordan å best behandle antisosiale individer. I jungelen av begreper og konsepter som psykopati, sosiopati, primærpsykopati, sekundærpsykopati, antisosial, dyssosial, personlighetsforstyrrelse, atferdsforstyrrelse er det lett å bli forvirret. Ulike teoretikere og

forskere opererer med ulike begreper og konsepter, og later i tillegg til å ha ulik oppfatning av hva som inngår i de ulike betegnelsene. Den manglende konsensusen innenfor dette feltet av forskning utgjør en stor begrensning for feltet som helhet, samt for denne litteraturgjennomgangen som inkluderer studier som opererer med en rekke ulike betegnelser og verktøy for å diagnostisere og studere antisosiale lidelser. Studiene i denne litteraturgjennomgangen inkluderer ulike antisosiale lidelser, blant annet psykopati, APD og atferdsforstyrrelse. Forskning tyder på at ulike underliggende avvik og mangler kan knyttes til ulike antisosiale diagnoser og undergrupper, som betyr at det ikke er mulig å dra konklusjoner om at en farmakologisk agent som har vist seg effektiv i behandling av individer innenfor én av disse diagnosegruppene kan virke positivt for individer som faller inn under én eller flere av de andre diagnosene. Som tidligere nevnt kan diagnoser og betegnelser ofte gå på bekostning av hensyn til individuelle forskjeller. Diagnoser er forenklinger med mål om å kategorisere mennesker med gitte psykologiske og fysiologiske avvik. Et slikt forsøk på å kategorisere mennesker, som jo består av, og varierer med hensyn til utallige ulike dimensjoner, er på mange måter dømt til å feile. Det er derfor essensielt å være bevisst på begrensningene diagnostiske kategorier fører med seg, og ikke ignorere det faktum at diagnoser og diagnoseverktøy kun er forsøk på å forenkle individuelle forskjeller på grunn av bestemte praktiske hensyn.

De foreslåtte begrensningene ved denne studien understreker at det ikke er mulig å trekke noen endelige konklusjoner rundt hvorvidt ulike farmakologiske grupper faktisk vil kunne ha en positiv effekt i behandling av antisosiale lidelser som psykopati, APF og DPF. Denne litteraturstudien må derfor anses som en bred samling av resultater som oppsummerer mulige lovende retninger innenfor farmakologisk behandling av psykopatiske og antisosiale trekk, heler enn en samling med svar på hvordan å best behandle antisosiale lidelser farmakologisk. Om det skulle stemme at det eksisterer ulike biologiske fenotyper og undergrupper av antisosiale individer, betyr ikke dette at det ikke eksisterer individuelle forskjeller. Individuelle forskjeller med hensyn til genetisk og biologisk utgangspunkt vil alltid være i interaksjon med miljø- og opplevelsesmessige faktorer. Ulike interaksjoner mellom arv og miljø vil dermed kunne resultere i en rekke dimensjonelle forskjeller og unntak fra typiske kategoriske grupper. Selv om denne studien har et primært nevrobiologisk fokus når det kommer til antisosiale lidelser, er det viktig å understreke at langt fra alt kan forklares på grunnlag av nevrobiologiske faktorer og variabler. Til tross for at mange teoretikere mener at primærpsykopater i liten grad er formet av sine omgivelser og erfaringer, kan ingen sies å

være uaffekterte av opplevelser, interaksjoner og miljømessige variabler. Det er tydelig at mye forskning gjenstår før vi kan si noe sikkert om hvordan best å tilnærme oss behandling av det brede spekteret av antisosiale individer i samfunnet.

5. KONKLUSJON

Antisosiale lidelser bør anses som en samling diagnoser bestående av vidt forskjellige underliggende patologier. Litteraturen peker særlig på to distinkt ulike fenotyper innenfor denne gruppen, nemlig primær –og sekundærpsykopati. Samlet sett indikerer litteraturen at førstnevnte er preget av et hypoaktivt autonomt og sentralt nervesystem, lav frykttrespons og instrumentell aggresjon. Sistnevnte later derimot til å kjennetegnes av et hyperaktivt autonomt og sentralt nervesystem, redusert evne til emosjons- og atferdsregulering, og impulsiv aggresjon. Avvik i limbiske, og frontale hjerneområder, samt i HPA-aksen, fremstår som særlig sentralt i denne forbindelse. Medikamenter med potensiale til å rette opp forstyrrelser i neurotransmittersystemer og ubalanse i kroppens hormonelle systemer peker seg dermed ut som lovende alternativer til bruk i behandling av antisosiale trekk.

Hvilke type medikamenter og øvrige behandlingsintervensjoner en tilbyr denne gruppen individer bør i større grad være veiledet og bestemt av hva slags antisosiale fenotype en står ovenfor. Dette fordrer nøye utredning i forkant av igangsetting av behandling.

Psykiske lidelser er som regel et resultat av et samspill mellom flere faktorer, og det er ingen grunn til å tro at antisosiale lidelser er noe unntak når det kommer til dette. Det er derfor viktig å ta et større bilde i betraktning i en behandlingssituasjon, og være klar over begrensningene forbundet med bruk av medikamenter i behandling av psykiske lidelser. En videre utvikling av gode psykoterapeutiske og atferdsbaserte intervensjoner som kan supplere farmakologiske intervensjoner vil være viktig, da dette hittil har mottatt lite oppmerksomhet.

Ved å øke innsats i å forstå hva som ligger til grunn for utvikling av antisosiale lidelser, og i å utvikle både psykologiske, atferdsbaserte og farmakologiske intervensjoner, vil vi i fremtiden kunne være i en langt bedre posisjon til å behandle denne gruppen individer. For å nå dette

målet er det et klart behov for flere systematiske studier som utforsker effekt av ulike behandlingsintervensjoner for antisosiale lidelser.

6. REFERANSER

- Abu-Akel, A., Palgi, S., Klein, E., Decety, J., & Shamay-Tsoory, S. (2015). Oxytocin increases empathy to pain when adopting the other- but not the self-perspective. *Soc Neurosci*, *10*(1), 7-15. doi:10.1080/17470919.2014.948637
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Amodio, D. M., & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*, *7*(4), 268-277.
- Aromäki, A. S., Lindman, R. E., & Eriksson, C. P. (1999). Testosterone, aggressiveness, and antisocial personality. *Aggressive Behavior*, *25*(2), 113-123.
- Attenburrow, M. J., Williams, C., Odontiadis, J., Reed, A., Powell, J., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2003). Acute administration of nutritionally sourced tryptophan increases fear recognition. *Psychopharmacology*, *169*(1), 104-107. doi:10.1007/s00213-003-1479-x
- Bakke, J. (2011). *Kriminalitetens kostnader*. Oslo: Politihøyskolen.
- Barratt, E. S., Stanford, M. S., Felthous, A. R., & Kent, T. A. (1997). The effects of phenytoin on impulsive and premeditated aggression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, *17*(5), 341-349.
- Bartz, J. A., Zaki, J., Bolger, N., Hollander, E., Ludwig, N. N., Kolevzon, A., & Ochsner, K. N. (2010). Oxytocin Selectively Improves Empathic Accuracy. *Psychol Sci*, *21*(10), 1426-1428. doi:10.1177/0956797610383439
- Bartz, J. A., Zaki, J., Bolger, N., & Ochsner, K. N. (2011). Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(7), 301-309. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2011.05.002>
- Bedi, G., Hyman, D., & de Wit, H. (2010). Is ecstasy an 'empathogen'? Effects of MDMA on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biological Psychiatry*, *68*(12), 1134-1140. doi:10.1016/j.biopsych.2010.08.003
- Bedi, G., Phan, K. L., Angstadt, M., & de Wit, H. (2009). Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward. *Psychopharmacology*, *207*(1), 73-83. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-009-1635-z>
- Beiderbeck, D. I., Reber, S. O., Havasi, A., Bredewold, R., Veenema, A. H., & Neumann, I. D. (2012). High and abnormal forms of aggression in rats with extremes in trait

- anxiety – Involvement of the dopamine system in the nucleus accumbens. *Psychoneuroendocrinology*, 37(12), 1969-1980.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.04.011>
- Birger, M., Swartz, M., Cohen, D., Alesh, Y. a., Grishpan, C., & Kotelr, M. (2003). Aggression: the testosterone-serotonin link. *IIsr Med Assoc J*, 5(9), 653-658.
- Bjork, J. M., Dougherty, D. M., Moeller, F. G., Cherek, D. R., & Swann, A. C. (1999). The effects of tryptophan depletion and loading on laboratory aggression in men: time course and a food-restricted control. *Psychopharmacology*, 142(1), 24-30.
doi:10.1007/s002130050858
- Bjork, J. M., Moeller, F. G., Kramer, G. L., Kram, M., Suris, A., Rush, A. J., & Petty, F. (2001). Plasma GABA levels correlate with aggressiveness in relatives of patients with unipolar depressive disorder. *Psychiatry Res*, 101(2), 131-136.
- Blackburn, R. (1975). An Empirical Classification of Psychopathic Personality. *The British Journal of Psychiatry*, 127(5), 456-460.
- Blader, J. C., Pliszka, S. R., Kafantaris, V., Foley, C. A., Crowell, J. A., Carlson, G. A., . . . Daviss, W. B. (2013). Callous-Unemotional Traits, Proactive Aggression, and Treatment Outcomes of Aggressive Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(12), 1281-1293. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2013.08.024>
- Blair, R. J. R. (2001). Neurocognitive models of aggression, the antisocial personality disorders, and psychopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(6), 727-731.
- Blair, R. J. R. (2007). The amygdala and ventromedial prefrontal cortex in morality and psychopathy. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(9), 387-392.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2007.07.003>
- Brunnlieb, C., Münte, T. F., Tempelmann, C., & Heldmann, M. (2013). Vasopressin modulates neural responses related to emotional stimuli in the right amygdala. *Brain Research*, 1499, 29-42. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2013.01.009>
- Buckholtz, J. W., Treadway, M. T., Cowan, R. L., Woodward, N. D., Benning, S. D., Li, R., . . . Zald, D. H. (2010). Mesolimbic Dopamine Reward System Hypersensitivity in Individuals with Psychopathic Traits. *Nature neuroscience*, 13(4), 419-421.
doi:10.1038/nn.2510
- Burke, J. D., Loeber, R., & Lahey, B. B. (2007). Adolescent Conduct Disorder and Interpersonal Callousness as Predictors of Psychopathy in Young Adults. *Journal of*

- Clinical Child & Adolescent Psychology*, 36(3), 334-346.
doi:10.1080/15374410701444223
- Cachope, R., & Cheer, J. F. (2014). Local control of striatal dopamine release. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. doi:10.3389/fnbeh.2014.00188
- Calcagnoli, F., de Boer, S. F., Althaus, M., den Boer, J. A., & Koolhaas, J. M. (2013). Antiaggressive activity of central oxytocin in male rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 229(4), 639-651. doi:10.1007/s00213-013-3124-7
- Caldwell, H. K., & Young, W. S. (2006). Oxytocin and vasopressin: genetics and behavioral implications. In A. Lajtha & R. Lim (Eds.), *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology* (pp. 573-607): Springer.
- Carré, J. M., Hyde, L. W., Neumann, C. S., Viding, E., & Hariri, A. R. (2013). The neural signatures of distinct psychopathic traits. *Soc Neurosci*, 8(2), 122-135.
doi:10.1080/17470919.2012.703623
- Carré, J. M., Ortiz, T. L., Labine, B., Moreau, B. J. P., Viding, E., Neumann, C. S., & Goldfarb, B. (2015). Digit ratio (2D:4D) and psychopathic traits moderate the effect of exogenous testosterone on socio-cognitive processes in men. *Psychoneuroendocrinology*, 62, 319-326.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.08.023>
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., . . . Poulton, R. (2002). Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children. *Science*, 297(5582), 851-854. doi:10.1126/science.1072290
- Cherek, D. R., Lane, S. D., Pietras, C. J., Sharon, J., & Steinberg, J. L. (2002). Acute effects of baclofen, a γ -aminobutyric acid-B agonist, on laboratory measures of aggressive and escape responses of adult male parolees with and without a history of conduct disorder. *Psychopharmacology*, 164(2), 160-167.
doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-002-1167-2>
- Cherek, D. R., Lane, S. D., Pietras, C. J., & Steinberg, J. L. (2002). Effects of chronic paroxetine administration on measures of aggressive and impulsive responses of adult males with a history of conduct disorder. *Psychopharmacology*, 159(3), 266-274.
doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s002130100915>
- Cima, M., & Raine, A. (2009). Distinct characteristics of psychopathy relate to different subtypes of aggression. *Personality and Individual Differences*, 47(8), 835-840.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.paid.2009.06.031>

- Cima, M., Smeets, T., & Jelicic, M. (2008). Self-reported trauma, cortisol levels, and aggression in psychopathic and non-psychopathic prison inmates. *Biological Psychology*, 78(1), 75-86. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.12.011>
- Cleckley, H. M. (1988). *The mask of sanity: An attempt to clarify some issues about the so called psychopathic personality* (5th ed.): Aware Journalism.
- Coccaro, E. F., & Kavoussi, R. J. (1997). Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 54(12), 1081-1088.
- Coccaro, E. F., Kavoussi, R. J., & Hauger, R. L. (1997). Serotonin function and antiaggressive response to fluoxetine: A pilot study. *Biological Psychiatry*, 42(7), 546-552. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00309-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00309-0)
- Coccaro, E. F., Kavoussi, R. J., Hauger, R. L., Cooper, T. B., & Ferris, C. F. (1998). Cerebrospinal fluid vasopressin levels: Correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 55(8), 708-714. doi:10.1001/archpsyc.55.8.708
- Coccaro, E. F., Kavoussi, R. J., Trestman, R. L., Gabriel, S. M., Cooper, T. B., & Siever, L. J. (1997). Serotonin function in human subjects: intercorrelations among central 5-HT indices and aggressiveness. *Psychiatry Research*, 73(1-2), 1-14. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0165-1781\(97\)00108-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-1781(97)00108-X)
- Coccaro, E. F., Lee, R. J., & Kavoussi, R. J. (2009). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in patients with intermittent explosive disorder. *J Clin Psychiatry*, 70(5), 653-662. <http://europepmc.org/abstract/MED/19389333> doi:10.4088/jcp.08m04150
- Conley, R. R. (2000). Risperidone side effects. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 8, 20-23; discussion 24-25.
- Cope, L. M., Shane, M. S., Segall, J. M., Nyalakanti, P. K., Stevens, M. C., Pearlson, G. D., . . . Kiehl, K. A. (2012). Examining the effect of psychopathic traits on gray matter volume in a community substance abuse sample. *Psychiatry Research*, 204(2-3), 91-100. doi:10.1016/j.psychres.2012.10.004
- Corr, P., & Kumari, V. (2013). Effect of d-amphetamine on emotion-potentiated startle in healthy humans: implications for psychopathy and antisocial behaviour. *Psychopharmacology*, 225(2), 373-379. doi:10.1007/s00213-012-2824-8
- Crockett, M. J., Clark, L., Hauser, M. D., & Robbins, T. W. (2010). Serotonin selectively influences moral judgment and behavior through effects on harm aversion.

- Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(40), 17433-17438.
doi:10.1073/pnas.1009396107
- Crockett, M. J., Siegel, J. Z., Kurth-Nelson, Z., Ousdal, O. T., Story, G., Frieland, C., . . . Dolan, R. J. (2015). Dissociable Effects of Serotonin and Dopamine on the Valuation of Harm in Moral Decision Making. *Current Biology*, 25(14), 1852-1859.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2015.05.021>
- Davidson, R. J., Putnam, K. M., & Larson, C. L. (2000). Dysfunction in the Neural Circuitry of Emotion Regulation - A Possible Prelude to Violence. *Science*, 289(5479), 591-594. doi:10.1126/science.289.5479.591
- de la Torre, R., Farre, M., Roset, P. N., Pizarro, N., Abanades, S., Segura, M., . . . Cami, J. (2004). Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit*, 26(2), 137-144.
- Decety, J., Chen, C., Harenski, C., & Kiehl, K. A. (2013). An fMRI study of affective perspective taking in individuals with psychopathy: imagining another in pain does not evoke empathy. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 489.
doi:10.3389/fnhum.2013.00489
- Diekhof, E. K., Kaps, L., Falkai, P., & Gruber, O. (2012). The role of the human ventral striatum and the medial orbitofrontal cortex in the representation of reward magnitude - an activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging studies of passive reward expectancy and outcome processing. *Neuropsychologia*, 50(7), 1252-1266.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.02.007
- Dolan, M. C., & Anderson, I. M. (2003). The Relationship between Serotonergic Function and the Psychopathy Checklist: Screening Version. *Journal of Psychopharmacology*, 17(2), 216-222. doi:10.1177/0269881103017002011
- Dolan, M. C., Anderson, I. M., & Deakin, J. F. (2001). Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders. *Br J Psychiatry*, 178, 352-359.
- Dolan, M. C., Deakin, W. J., Roberts, N., & Anderson, I. (2002). Serotonergic and cognitive impairment in impulsive aggressive personality disordered offenders: are there implications for treatment? *Psychol Med*, 32(1), 105-117.
- Dolan, M. C., & Fullam, R. (2004). Theory of mind and mentalizing ability in antisocial personality disorders with and without psychopathy. *Psychol Med*, 34(06), 1093-1102.
doi:doi:10.1017/S0033291704002028

- Dorrego, M. F., Canevaro, L., Kuzis, G., Sabe, L., & Starkstein, S. E. (2002). A randomized, double-blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *14*(3), 289-295.
- Dremencov, E., El Mansari, M., & Blier, P. (2009). Effects of sustained serotonin reuptake inhibition on the firing of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, *34*(3), 223-229.
- Dumont, G. J. H., Sweep, F. C. G. J., van der Steen, R., Hermsen, R., Donders, A. R. T., Touw, D. J., . . . Verkes, R. J. (2009). Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) administration. *Social Neuroscience*, *4*(4), 359-366. doi:10.1080/17470910802649470
- Dunlop, B. W., DeFife, J. A., Marx, L., Garlow, S. J., Nemeroff, C. B., & Lilienfeld, S. O. (2011). The effects of sertraline on psychopathic traits. *Int Clin Psychopharmacol*, *26*(6), 329-337. doi:10.1097/YIC.0b013e32834b80df
- Ellis, P. L. (1982). Empathy: a factor in antisocial behavior. *J Abnorm Child Psychol*, *10*(1), 123-134.
- Everitt, B. J., Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., & Robbins, T. W. (2003). Appetitive behavior: Impact of amygdala-dependent mechanisms of emotional learning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *985*(1), 233-250.
- Falkenbach, D., Poythress, N., & Creevy, C. (2008). The exploration of subclinical psychopathic subtypes and the relationship with types of aggression. *Personality and Individual Differences*, *44*(4), 821-832.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.paid.2007.10.012>
- Fanning, J. R., Berman, M. E., Guillot, C. R., Marsic, A., & McCloskey, M. S. (2014). Serotonin (5-HT) Augmentation Reduces Provoked Aggression Associated With Primary Psychopathy Traits. *Journal of Personality Disorders*, *28*(3), 449-461.
doi:10.1521/pedi_2012_26_065
- Fazel, S., & Danesh, J. (2002). Serious mental disorder in 23 000 prisoners: a systematic review of 62 surveys. *The Lancet*, *359*(9306), 545-550.
doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07740-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07740-1)
- Feilhauer, J., Cima, M., Korebrits, A., & Nicolson, N. A. (2013). Salivary cortisol and psychopathy dimensions in detained antisocial adolescents. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(9), 1586-1595.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.01.005>

- Ferris, C. F., Lu, S.-f., Messenger, T., Guillon, C. D., Heindel, N., Miller, M., . . . Simon, N. G. (2006). Orally active vasopressin V1a receptor antagonist, SRX251, selectively blocks aggressive behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *83*(2), 169-174. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2006.01.001>
- Finger, E. C., Marsh, A. A., Blair, K. S., Reid, M. E., Sims, C., Ng, P., . . . Blair, R. J. R. (2011). Disrupted Reinforcement Signaling in the Orbitofrontal Cortex and Caudate in Youths With Conduct Disorder or Oppositional Defiant Disorder and a High Level of Psychopathic Traits. *The American Journal of Psychiatry*, *168*(2), 152-162.
- Freedman, L. F., & Verdun-Jones, S. N. (2010). Blaming the Parts Instead of the Person: Understanding and Applying Neurobiological Factors Associated with Psychopathy. *Canadian Journal of Criminology & Criminal Justice*, *52*(1), 29-53. doi:10.3138/cjccj.52.1.29
- Fries, E., Dettenborn, L., & Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): Facts and future directions. *International Journal of Psychophysiology*, *72*(1), 67-73. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.03.014>
- Frishman, W. H. (2003). Beta-Adrenergic Blockers. *Circulation*, *107*(18), e117-e119. doi:10.1161/01.cir.0000070983.15903.a2
- Ghashghaei, H. T., & Barbas, H. (2002). Pathways for emotion: interactions of prefrontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey. *Neuroscience*, *115*(4), 1261-1279. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00446-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00446-3)
- Glenn, A. L. (2009). Neuroendocrine Markers of Psychopathy. In M. Ritsner (Ed.), *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes* (pp. 59-70): Springer Netherlands.
- Glenn, A. L., Raine, A., & Schug, R. A. (2009). The neural correlates of moral decision-making in psychopathy. *Mol Psychiatry*, *14*(1), 5-6. doi:<http://www.nature.com/mp/journal/v14/n1/supinfo/mp2008104s1.html>
- Glenn, A. L., Raine, A., Yaralian, P. S., & Yang, Y. (2010). Increased Volume of the Striatum in Psychopathic Individuals. *Biological Psychiatry*, *67*(1), 52-58. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.06.018>
- Gobbi, G., Gaudreau, P. O., & Leblanc, N. (2006). Efficacy of topiramate, valproate, and their combination on aggression/agitation behavior in patients with psychosis. *J Clin Psychopharmacol*, *26*(5), 467-473. doi:10.1097/01.jcp.0000237945.35022.45
- Gowin, J. L., Green, C. E., Alcorn, J. L., Swann, A. C., Moeller, F. G., & Lane, S. D. (2012). Chronic tiagabine administration and aggressive responding in individuals with a

- history of substance abuse and antisocial behavior. *J Psychopharmacol*, 26(7), 982-993. doi:10.1177/0269881111408962
- Grann, M. (2000). The PCL-R and gender. *European Journal of Psychological Assessment*, 16(3), 147-149. doi:10.1027//1015-5759.16.3.147
- Gregory, S., ffytche, D., Simmons, A., Kumari, V., Howard, M., Hodgins, S., & Blackwood, N. (2012). The antisocial brain: Psychopathy matters: a structural mri investigation of antisocial male violent offenders. *Arch Gen Psychiatry*, 69(9), 962-972. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.222
- Haden, S. C., & Scarpa, A. (2007). The noradrenergic system and its involvement in aggressive behaviors. *Aggression and Violent Behavior*, 12(1), 1-15. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.avb.2006.01.012>
- Hare, R. D. (2003). *Hare Psychopathy Checklist-Revised* (2nd ed.). Toronto ON: Multi Health Systems.
- Hare, R. D., & Neumann, C. S. (2006). The PCL-R assessment of psychopathy. In C. J. Patrick (Ed.), *Handbook of psychopathy* (pp. 58-88). New York: Guilford Press.
- Hare, R. D., & Neumann, C. S. (2008). Psychopathy as a clinical and empirical construct. *Annu Rev Clin Psychol*, 4, 217-246. doi:10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091452
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Fera, F., Smith, W. G., & Weinberger, D. R. (2002). Dextroamphetamine Modulates the Response of the Human Amygdala. *Neuropsychopharmacology*, 27(6), 1036-1040. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00373-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00373-1)
- Harmer, C. J., Rogers, R. D., Tunbridge, E., Cowen, P. J., & Goodwin, G. M. (2003). Tryptophan depletion decreases the recognition of fear in female volunteers. *Psychopharmacology*, 167(4), 411-417. doi:10.1007/s00213-003-1401-6
- Harmer, C. J., Shelley, N. C., Cowen, P. J., & Goodwin, G. M. (2004). Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *Am J Psychiatry*, 161(7), 1256-1263.
- Harris, G. T., & Rice, M. E. (2006). Treatment of psychopathy: A review of empirical findings. In C. J. Patrick (Ed.), *Handbook of psychopathy* (pp. 555-572). New York: Guilford Press.
- Harrison, N. A., Morgan, R., & Critchley, H. D. (2010). From facial mimicry to emotional empathy: A role for norepinephrine? *Social Neuroscience*, 5(4), 393-400. doi:10.1080/17470911003656330

- Haspel, T. (1995). Beta-blockers and the treatment of aggression. *Harv Rev Psychiatry*, 2(5), 274-281.
- Hermans, E. J., Putman, P., & van Honk, J. (2006). Testosterone administration reduces empathetic behavior: A facial mimicry study. *Psychoneuroendocrinology*, 31(7), 859-866. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.04.002>
- Hicks, B. M., Markon, K. E., Patrick, C. J., Krueger, R. F., & Newman, J. P. (2004). Identifying Psychopathy Subtypes on the Basis of Personality Structure. *Psychological Assessment*, 16(3), 276-288. doi:10.1037/1040-3590.16.3.276
- Higley, J. D., Mehlman, P. T., Poland, R. E., Taub, D. M., Vickers, J., Suomi, S. J., & Linnoila, M. (1996). CSF testosterone and 5-HIAA correlate with different types of aggressive behaviors. *Biological Psychiatry*, 40(11), 1067-1082. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(95\)00675-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(95)00675-3)
- Hirose, S. (2001). Effective treatment of aggression and impulsivity in antisocial personality disorder with risperidone. *Psychiatry Clin Neurosci*, 55(2), 161-162. doi:10.1046/j.1440-1819.2001.00805.x
- Hobgood, D. K. (2013). ACE inhibitors could be therapeutic for antisocial personality disorder. *Medical Hypotheses*, 81(5), 757-759. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2013.07.012>
- Hollander, E., Swann, A. C., Coccaro, E. F., Jiang, P., & Smith, T. B. (2005). Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 162(3), 621-624. doi:10.1176/appi.ajp.162.3.621
- Hollander, E., Tracy, K. A., Swann, A. C., Coccaro, E. F., McElroy, S. L., Wozniak, P., . . . Nemeroff, C. B. (2003). Divalproex in the Treatment of Impulsive Aggression: Efficacy in Cluster B Personality Disorders[ast]. *Neuropsychopharmacology*, 28(6), 1186-1197.
- Horacek, J., Bubenikova-Valesova, V., Kopecek, M., Palenicek, T., Dockery, C., Mohr, P., & Hoschl, C. (2006). Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs*, 20(5), 389-409.
- Houston, R. J., & Stanford, M. S. (2006). Characterization of aggressive behavior and phenytoin response. *Aggressive Behavior*, 32(1), 38-43. doi:10.1002/ab.20104
- Howlett, T. A. (1997). An assessment of optimal hydrocortisone replacement therapy. *Clinical endocrinology*, 46(3), 263-268.

- Huband, N., Ferriter, M., Nathan, R., & Jones, H. (2010). Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database Syst Rev*(2), Cd003499. doi:10.1002/14651858.CD003499.pub3
- Hurlemann, R., Patin, A., Onur, O. A., Cohen, M. X., Baumgartner, T., Metzler, S., . . . Kendrick, K. M. (2010). Oxytocin Enhances Amygdala-Dependent, Socially Reinforced Learning and Emotional Empathy in Humans. *The Journal of Neuroscience*, 30(14), 4999-5007. doi:10.1523/jneurosci.5538-09.2010
- Hysek, C. M., Domes, G., & Liechti, M. E. (2012). MDMA enhances “mind reading” of positive emotions and impairs “mind reading” of negative emotions. *Psychopharmacology*, 222(2), 293-302. doi:10.1007/s00213-012-2645-9
- Hysek, C. M., Schmid, Y., Simmler, L. D., Domes, G., Heinrichs, M., Eisenegger, C., . . . Liechti, M. E. (2014). MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(11), 1645-1652. doi:10.1093/scan/nst161
- Izquierdo, I., Medina, J. H., Bianchin, M., Walz, R., Zanatta, M. S., Da Silva, R. C., . . . Paczko, N. (1993). Memory processing by the limbic system: Role of specific neurotransmitter systems. *Behavioural Brain Research*, 58(1), 91-98. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90093-6](http://dx.doi.org/10.1016/0166-4328(93)90093-6)
- Jackson, R. L., Rogers, R., Neumann, C. S., & Lambert, P. L. (2002). Psychopathy in Female Offenders: An Investigation of Its Underlying Dimensions. *Criminal Justice and Behavior*, 29(6), 692-704. doi:10.1177/009385402237922
- Jacobs, B. L., & Azmitia, E. C. (1992). Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological reviews*, 72(1), 165-229.
- Karpman, B. (1948). Conscience in the psychopath: Another version. *American Journal of Orthopsychiatry*, 18(3), 455-491. doi:10.1111/j.1939-0025.1948.tb05109.x
- Khalifa, N., Duggan, C., Stoffers, J., Huband, N., Vollm, B. A., Ferriter, M., & Lieb, K. (2010). Pharmacological interventions for antisocial personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*(8), Cd007667. doi:10.1002/14651858.CD007667.pub2
- Khanzode, L., Saxena, K., Kraemer, H., Chang, K., & Steiner, H. (2006). Efficacy Profiles of Psychopharmacology: Divalproex Sodium in Conduct Disorder. *Child Psychiatry and Human Development*, 37(1), 55-64. doi:10.1007/s10578-006-0019-4
- Kiehl, K. A. (2006). A cognitive neuroscience perspective on psychopathy: Evidence for paralimbic system dysfunction. *Psychiatry Research*, 142(2-3), 107-128. doi:10.1016/j.psychres.2005.09.013

- Kiehl, K. A., Smith, A. M., Hare, R. D., Mendrek, A., Forster, B. B., Brink, J., & Liddle, P. F. (2001). Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*, *50*(9), 677-684. doi:10.1016/S0006-3223(01)01222-7
- Kirkpatrick, M. G., Delton, A. W., Robertson, T. E., & de Wit, H. (2015). Prosocial effects of MDMA: A measure of generosity. *J Psychopharmacol*, *29*(6), 661-668. doi:10.1177/0269881115573806
- Kirkpatrick, M. G., Lee, R., Wardle, M. C., Jacob, S., & de Wit, H. (2014). Effects of MDMA and Intranasal Oxytocin on Social and Emotional Processing. *Neuropsychopharmacology*, *39*(7), 1654-1663. doi:10.1038/npp.2014.12
- Klasen, M., Zvyagintsev, M., Schwenger, M., Mathiak, K. A., Sarkheil, P., Weber, R., & Mathiak, K. (2013). Quetiapine modulates functional connectivity in brain aggression networks. *NeuroImage*, *75*, 20-26. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.053>
- Klein, R. G., Abikoff, H., Klass, E., Ganeles, D., Seese, L. M., & Pollack, S. (1997). Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *54*(12), 1073-1080.
- Koenigs, M., Kruepke, M., Zeier, J., & Newman, J. P. (2011). Utilitarian moral judgment in psychopathy. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. doi:10.1093/scan/nsr048
- Kraus, J. E., & Sheitman, B. B. (2005). Clozapine Reduces Violent Behavior in Heterogeneous Diagnostic Groups. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *17*(1), 36-44.
- Kristiansson, M. (1995). Incurable Psychopaths? *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online*, *23*(4), 555-562.
- Krueger, F., Parasuraman, R., Moody, L., Twieg, P., de Visser, E., McCabe, K., . . . Lee, M. R. (2013). Oxytocin selectively increases perceptions of harm for victims but not the desire to punish offenders of criminal offenses. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *8*(5), 494-498. doi:10.1093/scan/nss026
- Kugaya, A., Seneca, N. M., Snyder, P. J., Williams, S. A., Malison, R. T., Baldwin, R. M., . . . Innis, R. B. (2003). Changes in Human In vivo Serotonin and Dopamine Transporter Availabilities during Chronic Antidepressant Administration. *Neuropsychopharmacology*, *28*(2), 413-420.
- Kuypers, K. P. C., de la Torre, R., Farre, M., Yubero-Lahoz, S., Dziobek, I., Van den Bos, W., & Ramaekers, J. G. (2014). No Evidence that MDMA-Induced Enhancement of

- Emotional Empathy Is Related to Peripheral Oxytocin Levels or 5-HT(1a) Receptor Activation. *PLoS ONE*, 9(6), e100719. doi:10.1371/journal.pone.0100719
- Lamm, C., Decety, J., & Singer, T. (2011). Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage*, 54(3), 2492-2502.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.014>
- Lane, S. D., & Gowin, J. L. (2009). GABAergic modulation of human social interaction in a prisoner's dilemma model via acute administration of alprazolam. *Behavioural pharmacology*, 20(7), 657-661. doi:10.1097/FBP.0b013e32832ec62b
- Larsson, H., Tuvblad, C., Rijdsdijk, F. V., Andershed, H., Grann, M., & Lichtenstein, P. (2007). A common genetic factor explains the association between psychopathic personality and antisocial behavior. *Psychol Med*, 37(01), 15-26.
- Livingstone, C., & Rampes, H. (2006). Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *Journal of Psychopharmacology*, 20(3), 347-355. doi:10.1177/0269881105057515
- Lykken, D. T. (1995). *The antisocial personalities*: Psychology Press.
- Lynam, D. R., Caspi, A., Moffitt, T. E., Loeber, R., & Stouthamer-Loeber, M. (2007). Longitudinal Evidence that Psychopathy Scores in Early Adolescence Predict Adult Psychopathy. *Journal of abnormal psychology*, 116(1), 155-165. doi:10.1037/0021-843X.116.1.155
- Malone, R. P., Delaney, M. A., Luebbert, J. F., Cater, J., & Campbell, M. (2000). A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 57(7), 649-654.
- Marsh, A. A., Finger, E. C., Mitchell, D. G. V., Reid, M. E., Sims, C., Kosson, D. S., . . . Blair, R. J. R. (2008). Reduced Amygdala Response to Fearful Expressions in Children and Adolescents With Callous-Unemotional Traits and Disruptive Behavior Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 165(6), 712-720.
doi:doi:10.1176/appi.ajp.2007.07071145
- Marsh, A. A., Yu, H. H., Pine, D. S., & Blair, R. J. R. (2010). Oxytocin improves specific recognition of positive facial expressions. *Psychopharmacology*, 209(3), 225-232.
doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-010-1780-4>
- Masi, G., Milone, A., Canepa, G., Millepiedi, S., Mucci, M., & Muratori, F. (2006). Olanzapine treatment in adolescents with severe conduct disorder. *European Psychiatry*, 21(1), 51-57. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2004.11.010>

- Masi, G., Milone, A., Manfredi, A., Pari, C., Paziente, A., & Millepiedi, S. (2009). Effectiveness of lithium in children and adolescents with conduct disorder: a retrospective naturalistic study. *CNS Drugs*, *23*(1), 59-69. doi:10.2165/0023210-200923010-00004
- Massot, O., Rousselle, J.-C., Fillion, M.-P., Januel, D., Plantefol, M., & Fillion, G. (1999). 5-HT_{1B} Receptors: A Novel Target for Lithium: Possible Involvement in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*, *21*(4), 530-541.
- Mattes, J. A. (2005). Oxcarbazepine in Patients With Impulsive Aggression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol*, *25*(6), 575-579.
- McBurnett, K., Lahey, B. B., Rathouz, P. J., & Loeber, R. (2000). Low salivary cortisol and persistent aggression in boys referred for disruptive behavior. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(1), 38-43. doi:10.1001/archpsyc.57.1.38
- McDermott, R., Johnson, D., Cowden, J., & Rosen, S. (2007). Testosterone and Aggression in a Simulated Crisis Game. *The ANNALS of the American Academy of Political and Social Science*, *614*(1), 15-33. doi:10.1177/0002716207305268
- Meyers, C. A., Berman, S. A., Scheibel, R. S., & Hayman, A. (1992). Case report: acquired antisocial personality disorder associated with unilateral left orbital frontal lobe damage. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *17*(3), 121-125.
- Miczek, K. A., Fish, E. W., & De Bold, J. F. (2003). Neurosteroids, GABAA receptors, and escalated aggressive behavior. *Hormones and Behavior*, *44*(3), 242-257. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2003.04.002>
- Miczek, K. A., Fish, E. W., De Bold, J. F., & de Almeida, R. M. M. (2002). Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and γ -aminobutyric acid systems. *Psychopharmacology*, *163*(3-4), 434-458. doi:10.1007/s00213-002-1139-6
- Miller, D. D. (2000). Review and management of clozapine side effects. *J Clin Psychiatry*, *61*(suppl 8), 1,478-417.
- Millon, T., Simonsen, E., Birket-Smith, M., & Davis, R. D. (2002). *Psychopathy: Antisocial, criminal, and violent behavior*: Guilford Press.
- Mitchell, I. J., Smid, W., Troelstra, J., Wever, E., Ziegler, T. E., & Beech, A. R. (2013). Psychopathic characteristics are related to high basal urinary oxytocin levels in male forensic patients. *The Journal of Forensic Psychiatry & Psychology*, *24*(3), 309-318. doi:10.1080/14789949.2013.773455

- Moeller, F. G., Dougherty, D. M., Swann, A. C., Collins, D., Davis, C. M., & Cherek, D. R. (1996). Tryptophan depletion and aggressive responding in healthy males. *Psychopharmacology*, *126*(2), 97-103. doi:10.1007/BF02246343
- Morgan, M. J. (1998). Recreational use of "ecstasy" (MDMA) is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology*, *19*(4), 252-264. doi:10.1016/s0893-133x(98)00012-8
- Nasrallah, H. A. (2007). Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*, *13*(1), 27-35.
- National Collaborating Centre for Mental Health. (2010). National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance *Antisocial Personality Disorder: Treatment, Management and Prevention*. Leicester (UK): British Psychological Society
The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.
- New, A. S., Buchsbaum, M. S., Hazlett, E. A., Goodman, M., Koenigsberg, H. W., Lo, J., . . . Siever, L. J. (2004). Fluoxetine increases relative metabolic rate in prefrontal cortex in impulsive aggression. *Psychopharmacology*, *176*(3-4), 451-458.
doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-004-1913-8>
- Nickel, M. K., Nickel, C., Kaplan, P., Lahmann, C., Muhlbacher, M., Tritt, K., . . . Loew, T. H. (2005). Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*, *57*(5), 495-499.
doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.044
- Nickel, M. K., Nickel, C., Mitterlehner, F. O., Tritt, K., Lahmann, C., Leiberich, P. K., . . . Loew, T. H. (2004). Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, *65*(11), 1515-1519.
- Ogloff, J. R. P. (2006). Psychopathy/Antisocial Personality Disorder Conundrum. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *40*(6-7), 519-528. doi:10.1080/j.1440-1614.2006.01834.x
- Olsen, R. W. (2002). GABA. In K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle, & C. B. Nemeroff (Eds.), *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress: an official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* (pp. 159-168). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Passamonti, L., Crockett, M. J., Apergis-Schoute, A. M., Clark, L., Rowe, J. B., Calder, A. J., & Robbins, T. W. (2012). Effects of acute tryptophan depletion on prefrontal-

- amygdala connectivity while viewing facial signals of aggression. *Biol Psychiatry*, 71(1), 36-43. doi:10.1016/j.biopsych.2011.07.033
- Pedroni, A., Eisenegger, C., Hartmann, M. N., Fischbacher, U., & Knöch, D. (2014). Dopaminergic stimulation increases selfish behavior in the absence of punishment threat. *Psychopharmacology*, 231(1), 135-141.
doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-013-3210-x>
- Pietras, C. J., Cherek, D. R., Lane, S. D., Tcheremissine, O. V., & Steinberg, J. L. (2003). Effects of methylphenidate on impulsive choice in adult humans. *Psychopharmacology*, 170(4), 390-398. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-003-1547-2>
- Poustka, L., Maras, A., Hohm, E., Fellingner, J., Holtmann, M., Banaschewski, T., . . . Laucht, M. (2010). Negative association between plasma cortisol levels and aggression in a high-risk community sample of adolescents. *J Neural Transm (Vienna)*, 117(5), 621-627. doi:10.1007/s00702-010-0386-7
- Prado - Lima, D., Knijnik, L., Juruena, M., & Padilla, A. (2001). Lithium reduces maternal child abuse behaviour: a preliminary report. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26(4), 279-282.
- Puig, M. V., & Gullledge, A. T. (2011). Serotonin and Prefrontal Cortex Function: Neurons, Networks, and Circuits. *Molecular Neurobiology*, 44(3), 449-464.
doi:10.1007/s12035-011-8214-0
- Ravindran, L. N., & Stein, M. B. (2010). The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J Clin Psychiatry*, 71(7), 839-854. doi:10.4088/jcp.10r06218blu
- Ray, J. V., Poythress, N. G., Weir, J. M., & Rickelm, A. (2009). Relationships between psychopathy and impulsivity in the domain of self-reported personality features. *Personality and Individual Differences*, 46(2), 83-87.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.paid.2008.09.005>
- Rice, M., Harris, G., & Cormier, C. (1992). An evaluation of a maximum security therapeutic community for psychopaths and other mentally disordered offenders. *Law and Human Behavior*, 16(4), 399-412. doi:10.1007/BF02352266
- Riem, M. M. E., Bakermans-Kranenburg, M. J., Huffmeijer, R., & van Ijzendoorn, M. H. (2013). Does intranasal oxytocin promote prosocial behavior to an excluded fellow player? A randomized-controlled trial with Cyberball. *Psychoneuroendocrinology*, 38(8), 1418-1425. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.12.023>

- Ripoll, L. H., Triebwasser, J., & Siever, L. J. (2011). Evidence-based pharmacotherapy for personality disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *14*(9), 1257-1288. doi:10.1017/s1461145711000071
- Rodrigo, C., Rajapakse, S., & Jayananda, G. (2010). The 'antisocial' person: an insight in to biology, classification and current evidence on treatment. *Annals of General Psychiatry*, *9*, 31-31. doi:10.1186/1744-859X-9-31
- Rosenbluth, M., & Sinyor, M. (2011). Off-label use of atypical antipsychotics in personality disorders. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *13*(11), 1575-1585. doi:10.1517/14656566.2011.608351
- Rowe, R., Maughan, B., Worthman, C. M., Costello, E. J., & Angold, A. (2004). Testosterone, antisocial behavior, and social dominance in boys: pubertal development and biosocial interaction. *Biological Psychiatry*, *55*(5), 546-552. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.10.010>
- Salekin, R. T., Rogers, R., & Sewell, K. W. (1997). Construct validity of psychopathy in a female offender sample: A multitrait-multimethod evaluation. *Journal of abnormal psychology*, *106*(4), 576-585. doi:10.1037/0021-843X.106.4.576
- Schmid, Y., Hysek, C. M., Simmler, L. D., Crockett, M. J., Quednow, B. B., & Liechti, M. E. (2014). Differential effects of MDMA and methylphenidate on social cognition. *J Psychopharmacol*, *28*(9), 847-856. doi:10.1177/0269881114542454
- Serafim, A. d. P., Barros, D. M. d., Valim, A., & Gorenstein, C. (2009). Cardiac response and anxiety levels in psychopathic murderers. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *31*, 214-218.
- Shamay-Tsoory, S. G., Abu-Akel, A., Palgi, S., Sulieman, R., Fischer-Shofty, M., Levkovitz, Y., & Decety, J. (2013). Giving peace a chance: Oxytocin increases empathy to pain in the context of the Israeli-Palestinian conflict. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(12), 3139-3144. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.09.015>
- Shankle, W. R., Nielson, K. A., & Cotman, C. W. (1995). Low-dose propranolol reduces aggression and agitation resembling that associated with orbitofrontal dysfunction in elderly demented patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *9*(4), 233-237.
- Shirtcliff, E. A., Vitacco, M. J., Graf, A. R., Gostisha, A. J., Merz, J. L., & Zahn-Waxler, C. (2009). Neurobiology of Empathy and Callousness: Implications for the Development of Antisocial Behavior. *Behavioral sciences & the law*, *27*(2), 137-171. doi:10.1002/bsl.862

- Shleptsova, V. A., Malyuchenko, N. V., Kulikova, M. A., Timofeeva, M. A., Shchegolkova, J. V., Vedjakov, A. M., . . . Tonevitsky, A. G. (2008). Role of renin-angiotensin system in the formation of emotional state in humans. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, *145*(4), 391-394. doi:10.1007/s10517-008-0099-1
- Silver, J. M., Yudofsky, S. C., Slater, J. A., Gold, R. K., Stryer, B. L., Williams, D. T., . . . Endicott, J. (1999). Propranolol treatment of chronically hospitalized aggressive patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *11*(3), 328-335.
- Singer, T. (2006). The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: Review of literature and implications for future research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*(6), 855-863. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.011>
- Skeem, J. L., Poythress, N., Edens, J. F., Lilienfeld, S. O., & Cale, E. M. (2003). Psychopathic personality or personalities? Exploring potential variants of psychopathy and their implications for risk assessment. *Aggression and Violent Behavior*, *8*(5), 513-546. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1359-1789\(02\)00098-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1359-1789(02)00098-8)
- Snowden, R. J., & Gray, N. S. (2011). Impulsivity and psychopathy: Associations between the Barrett Impulsivity Scale and the Psychopathy Checklist revised. *Psychiatry Research*, *187*(3), 414-417. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2011.02.003>
- Sobota, R., Mihara, T., Forrest, A., Featherstone, R. E., & Siegel, S. J. (2015). Oxytocin reduces amygdala activity, increases social interactions and reduces anxiety-like behavior irrespective of NMDAR antagonism. *Behav Neurosci*, *129*(4), 389-398. doi:10.1037/bne0000074
- Soderstrom, H., Blennow, K., Manhem, A., & Forsman, A. (2001). CSF studies in violent offenders. I. 5-HIAA as a negative and HVA as a positive predictor of psychopathy. *J Neural Transm*, *108*(7), 869-878.
- Soderstrom, H., Blennow, K., Sjodin, A., & Forsman, A. (2003). New evidence for an association between the CSF HVA:5-HIAA ratio and psychopathic traits. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *74*(7), 918-921. doi:10.1136/jnnp.74.7.918
- Stahl, S. M. (1998). Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *Journal of Affective Disorders*, *51*(3), 215-235. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00221-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00221-3)
- Stanford, M. S., Helfritz, L. E., Conklin, S. M., Villemarette-Pittman, N. R., Greve, K. W., Adams, D., & Houston, R. J. (2005). A comparison of anticonvulsants in the treatment

- of impulsive aggression. *Exp Clin Psychopharmacol*, 13(1), 72-77. doi:10.1037/1064-1297.13.1.72
- Stanford, M. S., Houston, R. J., Mathias, C. W., Greve, K. W., Villemarette-Pittman, N. R., & Adams, D. (2001). A double-blind placebo-controlled crossover study of phenytoin in individuals with impulsive aggression. *Psychiatry Res*, 103(2-3), 193-203.
- Steketee, J. D. (2003). Neurotransmitter systems of the medial prefrontal cortex: potential role in sensitization to psychostimulants. *Brain Research Reviews*, 41(2-3), 203-228. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173\(02\)00233-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00233-3)
- Stewart, L., Ferguson, B., Morgan, C., Swaboda, N., Jones, L., Fenton, R., . . . Curran, H. (2014). Effects of ecstasy on cooperative behaviour and perception of trustworthiness: A naturalistic study. *Journal of Psychopharmacology*, 28(11), 1001-1008. doi:10.1177/0269881114544775
- Stuss, D. T., Gow, C. A., & Hetherington, C. R. (1992). "No longer Gage": frontal lobe dysfunction and emotional changes. *J Consult Clin Psychol*, 60(3), 349-359.
- Swann, A. C., Lijffijt, M., Lane, S. D., Cox, B., Steinberg, J. L., & Moeller, F. G. (2013). Norepinephrine and impulsivity: effects of acute yohimbine. *Psychopharmacology*, 229(1), 83-94. doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-013-3088-7>
- Thompson, R., George, K., Walton, J., Orr, S., & Benson, J. (2006). Sex-specific influences of vasopressin on human social communication. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(20), 7889-7894. doi:10.1073/pnas.0600406103
- Thompson, R., Gupta, S., Miller, K., Mills, S., & Orr, S. (2004). The effects of vasopressin on human facial responses related to social communication. *Psychoneuroendocrinology*, 29(1), 35-48. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00133-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00133-6)
- Tiihonen, J., Virkkunen, M., Rasanen, P., Pennanen, S., Sainio, E. L., Callaway, J., . . . Liesivuori, J. (2001). Free L-tryptophan plasma levels in antisocial violent offenders. *Psychopharmacology (Berl)*, 157(4), 395-400. doi:10.1007/s002130100842
- Tremblay, R. E. (1998). Testosterone, Physical Aggression, Dominance, and Physical Development in Early Adolescence. *International Journal of Behavioral Development*, 22(4), 753-777. doi:10.1080/016502598384153
- Tse, W. S., & Bond, A. J. (2003). Reboxetine Promotes Social Bonding in Healthy Volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, 17(2), 189-195. doi:10.1177/0269881103017002007
- Tuchtenhagen, F., Daumann, J., Norra, C., Gobbele, R., Becker, S., Pelz, S., . . . Gouzoulis-Mayfrank, E. (2000). High intensity dependence of auditory evoked dipole source

- activity indicates decreased serotonergic activity in abstinent ecstasy (MDMA) users. *Neuropsychopharmacology*, 22(6), 608-617. doi:10.1016/s0893-133x(99)00140-2
- Uzefovsky, F., Shalev, I., Israel, S., Knafo, A., & Ebstein, R. P. (2012). Vasopressin selectively impairs emotion recognition in men. *Psychoneuroendocrinology*, 37(4), 576-580. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.07.018>
- van Honk, J., & Schutter, D. J. (2007). Testosterone reduces conscious detection of signals serving social correction: implications for antisocial behavior. *Psychol Sci*, 18(8), 663-667. doi:10.1111/j.1467-9280.2007.01955.x
- Viding, E., Blair, R. J. R., Moffitt, T. E., & Plomin, R. (2005). Evidence for substantial genetic risk for psychopathy in 7-year-olds. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(6), 592-597. doi:10.1111/j.1469-7610.2004.00393.x
- von Polier, G. G., Herpertz-Dahlmann, B., Konrad, K., Wiesler, K., Rieke, J., Heinzl-Gutenbrunner, M., . . . Vloet, T. D. (2013). Reduced Cortisol in Boys with Early-Onset Conduct Disorder and Callous-Unemotional Traits. *Biomed Res Int*, 2013. doi:10.1155/2013/349530
- Walker, C., Thomas, J., & Allen, T. S. (2003). Treating impulsivity, irritability, and aggression of antisocial personality disorder with quetiapine. *Int J Offender Ther Comp Criminol*, 47(5), 556-567.
- Welker, K. M., Lozoya, E., Campbell, J. A., Neumann, C. S., & Carré, J. M. (2014). Testosterone, cortisol, and psychopathic traits in men and women. *Physiology & Behavior*, 129, 230-236. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.02.057>
- White, H. S. (1999). Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 40(s5), s2-s10.
- Windle, R. J., Shanks, N., Lightman, S. L., & Ingram, C. D. (1997). Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. *Endocrinology*, 138(7), 2829-2834. doi:10.1210/endo.138.7.5255
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*: Geneva: World Health Organization.
- Yildirim, B. O., & Derksen, J. J. L. (2012). A review on the relationship between testosterone and the interpersonal/affective facet of psychopathy. *Psychiatry Research*, 197(3), 181-198. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2011.08.016>
- Yildirim, B. O., & Derksen, J. J. L. (2013). Systematic review, structural analysis, and new theoretical perspectives on the role of serotonin and associated genes in the etiology of

psychopathy and sociopathy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(7), 1254-1296. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.009>

Zak, P. J., Stanton, A. A., & Ahmadi, S. (2007). Oxytocin increases generosity in humans. *PLoS ONE*, 2(11), e1128. doi:10.1371/journal.pone.0001128

Zink, C. F., Stein, J. L., Kempf, L., Hakimi, S., & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Vasopressin modulates medial prefrontal cortex-amygdala circuitry during emotion processing in humans. *J Neurosci*, 30(20), 7017-7022. doi:10.1523/jneurosci.4899-09.2010