

Małgorzata Rzewuska

Impulsywność a samobójstwa¹

Impulsivity and suicide

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii, Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Impulsywność jest cechą zachowań zwiększającą ryzyko dokonania czynu autoagresywnego. U podłoża zachowań autoagresywnych leżą prawdopodobnie zaburzenia serotonergiczne. Jednak nie wszystkie leki wpływające na układ serotonergiczny są u tych chorych bezpieczne. Dane z badań klinicznych wskazują na korzystne działanie długotrwałe stosowanego litu na dokonywanie czynów autoagresywnych u chorych z zaburzeniami afektywnymi. U chorych na schizofrenię autoagresywność obniża długotrwałe stosowanie klozapiny i leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji. U osób z zaburzeniami osobowości korzystne wyniki obserwowano przy leczeniu kwasem walproinowym i karbamazepiną. U osób skłonnych do reakcji impulsywnych ryzyko autoagresji mogą prawdopodobnie wzmacniać benzodiazepiny i leki hamujące wychwyty zwrotny serotoniny i noradrenaliny.

Summary

Impulsivity is potentially leading to autodestructive acts, including suicide. Abnormalities in the brain's serotonin symptoms may predispose to aggressive behavior. But probable not all serotonergic and anxiolytic agents are safe in patients with impulsive behavior. An open, double blinded, randomized study found that the long-term therapy with lithium reduced the suicidality in patients with affective disorder. Clozapine and second generation antipsychotics have auto-aggressive effects in schizophrenic patients.

In patients with personality disorders both, valproic acid and carbamazepine, reduced impulsive aggression. The benzodiazepines, serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors can in patients with impulsivity facilitate achievement of autoaggressive action.

Słowa kluczowe: impulsywność, samobójstwa, farmakoterapia

Key words: impulsivity, autoaggression, pharmacotherapy

Realizacja czynu samobójczego jest najczęściej skutkiem dwóch stanów psychopatologicznych. Pierwszym jest rozwój suicydalności, która wynika z głębokiego poczucia beznadziejności determinującego postawę wobec życia. Najczęściej jej przyczyną jest depresja, ale może być ona spowodowana nieuleczalną chorobą

¹ Praca wygłoszona podczas konferencji: *Samobójstwa*, Warszawa, 26.02.2005.

somatyczną, niemożnością dostosowania się do starości lub może wiązać się z zaburzeniami osobowości.

Życie uczuciowe zawęży się do poczucia beznadziejności sytuacji, bezsilności, braku perspektyw, porażki, osamotnienia. Nie zawsze towarzyszy jej znaczne obniżenie nastroju.

Drugą składową jest impulsywność, która popycha do czynu autoagresji. Cechuje ją wielka niecierpliwość, potrzeba natychmiastowego działania i niemożność powstrzymania się od aktywności. Impulsywność jest najczęściej definiowana jako sposób zachowania, które nieodparcie zmierza do uzyskania poczucia satysfakcji i jest podjęte i kontynuowane bez lub z niedostatecznym, uwzględnieniem kontekstu sytuacji i oceny ryzyka (następstw).

Impulsywność wyklucza możliwość przeciwstawienia się pokusom, sądom, podjęciu lub zaniechaniu aktywności szkodzącej samemu sobie lub innym. Towarzyszy jej wzrost napięcia i wzbudzenia przed podjęciem działania, które ustępują w czasie aktywności wraz z pojawieniem się poczucia przyjemności, ulgi lub satysfakcji.

Impulsywność nie pozwala na refleksję, skonfrontowanie sytuacji z zapamiętanymi doświadczeniami ani na zdystansowanie się od zachowania.

Zachowania impulsywne ujawniają się w stanach zaburzeń afektywnych, zwłaszcza w manii, w uzależnieniach, w psychozach, a także cechują osoby z impulsywnymi zaburzeniami osobowości (Cluster B.).

Czyny samobójcze są zawsze zachowaniem, które w chwili popełniania stanowią dla samobójcy jedyną, w ich ocenie sytuacji, możliwością. Shneidman (1996) wykazał cechy wspólne samobójców (53). Należą do nich:

- poczucie beznadziejności i bezradności;
- poszukiwanie rozwiązania;
- ucieczka od świadomości;
- ambiwalencja;
- nasilony nie do zniesienia ból psychiczny (bodziec);
- niezaspokojone potrzeby psychiczne (stres);
- zawężenie percepcji;
- komunikowanie zamiaru;
- spójność aktu samobójczego ze stylem życia.

Według Adlera osoby młodociane popełniające samobójstwo cechuje małe poczucie wspólnoty, egocentryzm, aktywność często nieprzynosząca sukcesów, duża wrażliwość, niezdolność do znoszenia niepowodzeń, nadmierna ambicja, próżność, fantazjowanie na temat choroby lub własnej śmierci. Osoby te oczekują sukcesu, a w obliczu niepowodzenia wykazują brak odporności i nadwrażliwość [cyt. za 48]. Podobne cechy stwierdzono u dorosłych zagrożonych samobójstwem (48).

Impulsowi samobójczemu z reguły towarzyszy ambitendencja w stosunku do życia.

Ringel opisał syndrom presuicydalny, w którym wyodrębnił:

- zawężenie sytuacyjne;

- agresję hamowaną i autoagresję;
- fantazje samobójcze.

Zawężeniem nazwał utratę równowagi między warunkami życia, a poczuciem własnych możliwości. Powoduje to poczucie osaczenia, beznadziejności, niemożność jasnej oceny sytuacji. Towarzyszy im przeżywanie walki między wolą życia i śmierci. Ów wewnętrzny dialog życia i śmierci opisał Ringel (48) cytując fragment z *Komu bije dzwon* Hemingwaya. Gdy bohater leżał przywalony przez konia, w sytuacji bez wyjścia, usłyszał dwugłos swojego ojca–samobójcy i dziadka, którego cechowało poczucie realności i sukcesu. Głos dziadka mówił: *Och, niech już przyjdą. Nie chcę robić tego samego, co ojciec. Zrobię, jeśli będzie trzeba, ale wolałbym, żeby nie było to konieczne. Jestem temu przeciwny* i głos ojca: *Więc to zrób, zrób. Zrób już teraz. Teraz już możesz. No zrób to teraz*. Drugi głos (dziadka): *Ale jeśli zaczekasz i zatrzymasz ich choćby chwilkę, albo po prostu zastrzelisz oficera, możesz tym wszystko odmienić*.

Stan ten, któremu towarzyszy wewnętrzna siła sprzeciwu przeciw zagrożeniu i niemocy, zdaniem Ringela może przejść w „zawężenie dynamiczne”, w którym nie ma żadnej możliwości kontroli, gdy człowiek poddaje się sile pchającej ku śmierci. Impuls do samobójstwa staje się przymusem, wewnętrzną presją. W tym stanie, jak w hipnozie, o działaniu decyduje wyłącznie emocja, nie ma miejsca na refleksję, odroczenie działania.

Jamison (31) pisze: *samobójstwo jest niemal zawsze aktem irracjonalnym i rzadko towarzyszy mu rodzaj rygorystycznego intelektualnie wnioskowania. Jest to często zachowanie impulsywne i nierzadko wykonywanie niezgodnie z wcześniej powziętym planem*.

Gdyby nie impuls, gwałtowność w działaniu, to, jak zauważył Menninger, Romeo, który przez impulsywność utracił ukochaną i przyjaciela, nie zabiłby siebie i nie doprowadził do śmierci Julii. Gdy do głosu dochodzi impulsywność, przestaje liczyć się wszystko, także otoczenie, inni ludzie. Jak pisał Paul Valéry: *dla samobójcy każdy inny człowiek oznacza jedynie nieobecność*. Równocześnie narasta kryzys samooceny, poczucie własnej bezwartościowości, pełnej izolacji.

Każde samobójstwo – jak pisał Adler – jest działaniem o niesłychanym stopniu agresywności, jest prawie niemożliwe bez poczucia ogromnego rozgoryczenia. Jest równocześnie aktem agresji wobec innych ludzi introjektowanej na siebie samego. Jamison pisała: *nie odbiera sobie życia nikt, kto przedtem nie chciał zabić lub przynajmniej nie pragnął, aby umarł ktoś inny*. Samozniszczenie jest aktem zniszczenia innych, wreszcie świata, na co zwracał uwagę Kierkegaard, utożsamiając z zamiarem samobójczym słowa przypisane Kaliguli: *chciałbym, aby cały świat pomieścił się w końskiej głowie, a wtedy ściąłbym tę głowę*.

Fantazje samobójcze, które mogą pojawić się jako mechanizm radzenia sobie w niepomyślnej sytuacji życiowej, mogą przerodzić się w wyobrażenia o samobójstwie. Dopóki dotyczą one myśli o możliwościach zadawania sobie samobójczej śmierci, towarzyszy im dystans. Jak pisał Handtke w wierszu *Nie wykorzystane przyczyny zgonu* [cyt. za 44]. *Podczas gdy czubki noży, ostrza toporów, bagna, promieniowanie gamma, kamienie z ostrymi kantami, pędzące pociągi, walce*

drogowe, szczeliny w lodowcach, wirujące śmigła, lotne piaski, trujące grzyby, jadowite pleśnie, zabójcze pająki bananowe, płynne żelazo, pola minowe, wrząca smoła, ulatniający się gaz, głęboka woda pozostają nie wykorzystane siedzą sobie na swoim miejscu,

- *krok za daleko od skórki banana,*
- *krok za daleko od spadającego głazu,*
- *kilka kroków za daleko od wirującego śmigła,*
jeszcze więcej kroków za daleko od drzewa, które się właśnie przewraca
jeszcze więcej kroków za daleko od czubka rozcinaacza do listów, który leży koło mnie,
- *wiele, wiele więcej kroków za daleko od pustego szybu windy,*
i nie ruszam się z miejsca,
i nie ruszam się z miejsca,
i nie ruszam się z miejsca (...)

(przekład S. Barańczak)

Zwykle w tym czasie istnieje potrzeba mówienia otoczeniu o myślach samobójczych. Z badań wynika, że 85% samobójców wcześniej mówiło o swych zamiarach. Jednak, gdy nagle pojawia się impuls, presja działania, której towarzyszy wyobrażenie jednej konkretnej metody i ogromna niecierpliwość, wtedy dochodzi do czynu samobójczego.

Impulsywność pojawia się, jak wspomniałam, niezależnie od przyczyn poczucia beznadziejności sytuacji ani głębokości depresji. Skłonność do zachowań impulsywnych jest wiązana z wieloma czynnikami. Należą do nich:

- czynniki genetyczne;
- okres dzieciństwa (słabsze hamowanie zachowań);
- patologia skroniowa (agresywność, kleptomania, piromania);
- czynniki związane z rozwojem: ekspozycja na leki w rozwoju płodowym? wczesne urazy, nadużycie, przemoc;
- czynniki środowiskowe (stres);
- zaburzenia nastroju (manie);
- deprywacja snu;
- leki aktywizujące (w tym nadmierna aktywacja układu adrenergicznego, np. johimbina, alkohol, amfetamina, kokaina).

Impulsywność przejawia się przede wszystkim w agresjach, autoagresjach i uzależnieniach (tabela 1).

Tabela 1. Konsekwencja impulsywności w zaburzeniach psychicznych (Swann i in. 2004)

- | |
|--|
| ● samobójstwo: impulsywność + beznadziejność |
| ● uzależnienia: ↑ impulsywność
substancje zwiększające impulsywność (kokaina, amfetamina, alkohol)
zwiększone ryzyko samobójstwa |
| ● agresje |
| ● nieroztropność (seksualna, finansowa, społeczna). |

Tendencja do impulsywności jest wiązana z zaburzeniami równowagi neuroprzekąźnictwa.

Tabela 2. Neurochemiczne uwarunkowania podjęcia zachowania (Swann i in. 2004)

	równowaga neurotransmisji	
	zwiększona impulsywność	zmniejszenie impulsywności
zachowania zależne od popędów	dopamina (wrażliwość na stres)	serotonina
wzbudzenie w układzie limbicznym	pobudzające aminokwasy noradrenalina (wzbudzenie emocjonalne)	GABA
uwaga skierowana na otoczenie	GABA	noradrenalina

Tabela 3. Katecholaminy, a impulsywność

- korelacja pomiędzy impulsywnością i manią
- zwiększenie aktywności katecholaminergicznej w hazardzie
- zmniejszenie stężenia MAO w impulsywności
- hamowanie wychwytu noradrenaliny i dopaminy
- hamowanie receptorów presynaptycznych α_2 adrenergicznych
- większe ryzyko samobójstwa po LPD działających noradrenergicznie

Tabela 4. Aminokwasy a impulsywność (Swann i in. 2004)

GABA:	<ul style="list-style-type: none"> ↓ wzbudzenie/nadpobudliwość ↓ aktywacja NA izolowana stymulacja GABA-A (alkohol, benzodiazepiny) może zwiększać impulsywność
Glutamat:	<ul style="list-style-type: none"> ● receptory inotropowe i metabotropowe ● ↑ wzbudzenie ● stymulacja aktywności katecholamin

Tabela 5. Leki stosowane w impulsywności (Swann i in. 2004)

- inhibitory wychwytu serotoniny
- lit
- przeciwpadaczkowe (fenytoina, kwas walproinowy, topiramata, karbamazepina)
- β -blokery
- agoniści receptorów α_2 (klonidyna, guanfacyna)
- antagoniści receptorów opioidowych (naltrekson)
- agoniści dopaminy (bupropion, leki psychostymulujące).
- agoniści 5HT1A (buspiron, gepiron, flesinoksan)
- antagoniści 5HT2 (leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji)

Biologiczne czynniki ryzyka samobójstwa

Wiele danych wskazuje na związek impulsywności i dokonań samobójczych z zaburzeniami funkcji serotonergicznych: (tabela 6). U osób, które dokonywały czynów impulsywnych (samobójczych lub agresji) wykazano:

- obniżenie stężenia 5HT_{1AA} w płynie mózgowo-rdzeniowym;
- częste allele U hydroksylazy tryptofanu;
- zwiększoną gęstość receptorów 5HT₂ w korze i płytkach krwi;
- downregulację receptorów 5HT_{1A}.

Tabela 6. Serotonina a impulsywność (Swann 2004)

- zmniejszony poziom serotoniny:
 - obniżone stężenie 5HT_{1AA} w płynie mózgowo-rdzeniowym
 - próba z probenecydem
 - obniżenie reakcji na fenfluraminę
- zależne od obniżenia funkcji serotonergicznych osłabienie hamowanie przekąźnictwa dopaminergicznego
- geny: allele U hydroksylazy tryptofanu
- downregulacja receptorów 5HT_{1A}
- zwiększona gęstość receptorów 5HT₂ u osób z tendencjami samobójczymi
- działanie leków wpływających na stężenie serotoniny i receptory serotonergiczne

Wszystkie leki przeciwdepresyjne potencjalizują funkcje monoaminergiczne, ale zaburzenie tych funkcji wykazano tylko u części chorych depresyjnych. Nie stwierdzono, aby ta grupa chorych wykazywała odrębne cechy nozologiczne lub, by zaburzenia te występowały w określonych zespołach psychopatologicznych. Stwierdzono ich obecność w grupie chorych ze specyficznymi cechami zachowań (60, 61, 63, 65). Osłabienie metabolizmu serotoniny w o.u.n. wiązało się z nasileniem lęku (62) i agresywnością manifestującą się w zachowaniach samobójczych (1) oraz w jawnych agresjach (7, 40).

Zachowania agresywne i autoagresje o charakterze impulsywnym korelują z obniżoną wrażliwością receptorów serotonergicznych 5HT_{1A} (13, 15). U osób z tymi zachowaniami stwierdzono obniżoną odpowiedź hormonalną na względnie selektywnego (częściowego) agonistę receptorów 5HT_{1A} (ipsapiron), Świadczy to o downregulacji tych receptorów (38). Wykazano także, że ograniczenie dowozu tryptofanu, powodujące szybki spadek syntezy serotoniny w o.u.n., skutkuje nasiloną agresywnością (11). Zależność tę wykazano także w badaniach u chorych depresyjnych.

Stwierdzono niższe stężenie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego u osób, które popełniły samobójstwo, zwłaszcza w gwałtowny sposób (1) oraz negatywną korelację stężenia 5HT_{1AA} z nasileniem lęku po probenecydzie u chorych z depresją endogenną (61).

U chorych depresyjnych z obniżonym metabolizmem serotoniny (niskie stężenie 5HT_{1AA}) częściej stwierdzano nasilony lęk i jawną agresywność, drażliwość, niepo-

hamowanie (21, 64), zwłaszcza we wczesnym okresie fazy depresyjnej, a niekiedy – zamiast obniżenia nastroju. Van Praag (59) postulował, że zaburzenia lękowe i agresywność nie stanowią prodromów depresji, lecz objawy zwiadujące depresją. Zakładał, że depresja z impulsywnością wiąże się ze szczególnym zaburzeniem funkcji serotonergicznyc. Proponuje on u tych chorych stosowanie we wstępnym okresie lęku i agresywności agonisty receptorów $5HT_{1A}$ w kombinacji z antagonistą CRH lub kortyzolem. Proponuje także w profilaktyce tych depresji, obok interwencji psychoterapeutycznych ukierunkowanych na poprawę tolerancji stresu, stosowanie agonisty receptorów $5HT_{1A}$ (jak np. flesinoksan, buspiron, ipsapiron).

Nie przeprowadzono badań ukierunkowanych na ocenę wpływu leków przeciwdepresyjnych na dokonywanie prób samobójczych. Wpływ leków działających serotonergicznie na myśli samobójcze i dokonywanie impulsywnych agresji i autoagresji jest niejasny i prawdopodobnie złożony (5). Dane świadczące o hiposerotoninergii w agresjach przemawiają za tym, że zwiększenie stężenia serotoniny w synapsach powinno działać korzystnie na lęk i agresywność.

Coccaro i in. (12) badali stężenie prolaktyny po podaniu fenfluraminy, (hamującej uwalnianie i wychwytywanie serotoniny). Wykazali oni obniżenie reakcji na fenfluraminę, świadczące o upośledzeniu funkcji serotonergicznyc u tych osób z depresją lub z zaburzeniami osobowości, które uprzednio dokonywały czynów samobójczych i przejawiały znaczną impulsywność. I rzeczywiście, wykazano, że fluoksetyna (12, 14, 22, 50, 51) i inne SSRI (sertralina, fluwoksamina) (68) redukują impulsywność, wrogość, agresję u osób z depresją (23) i bez choroby afektywnej, z zaburzeniami osobowości (Cluster B.), u chorych na schizofrenię (54, 56, 66).

Z drugiej strony działanie przeciwaagresywne związane jest ze stymulacją presynaptycznych receptorów serotonergicznyc $5HT_{1A}$, a nie z hamowaniem wychwytywania serotoniny (3).

Stanley i Mann (55) stwierdzili zwiększenie liczby receptorów $5HT_2$ w korze czołowej chorych depresyjnych z myślami i tendencjami samobójczymi.

Hamowanie wychwytywania noradrenaliny, dopaminy, pobudzenie receptorów postsynaptycznych $5HT_{2A/2C}$ i hamowanie presynaptycznych adrenergicznyc α_2 może powodować i nasilać niepokój i agresywność (52).

Ryzyko samobójstwa może się zwiększać podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych o działaniu noradrenergicznym (49).

Donoszono o intensywnych myślach samobójczych u osób w trakcie 2.–7. tygodnia leczenia fluoksetyną (58) oraz innymi lekami przeciwdepresyjnymi (17). Ocena 1017 pacjentów leczonych fluoksetyną wykazała nasilenie myśli samobójczych u 3,5% chorych i u 3% osób leczonych innymi lekami przeciwdepresyjnymi. W analizach, w których porównywano wpływ placebo i SSRI na myśli samobójcze, wykazano dwukrotnie większy odsetek osób z myślami samobójczymi w grupie chorych, którzy brali leki (2 i 4%).

Nie znamy mechanizmu, który tłumaczyłby związek działania leków przeciwdepresyjnych z nasileniem tendencji samobójczych. Opublikowane kazuistyczne opisy samobójstw i zabójstw dokonanych przez osoby, które były w początkowym okresie leczenia przy użyciu SSRI, sugerują wyjątkowe nasilenie impulsywności

i agresywności. Podejrzewa się, że może to być związane z wystąpieniem znacznego wewnętrznego niepokoju.

SSRI mogą u niektórych osób powodować uboczne działania pozapiramidowe (47), intensywne zaabsorbowanie myślami o samobójstwie (58), być może równoczesne z akatyzią (27, 69). Objawy pozapiramidowe nie wynikają tu z blokowania receptorów dopaminergicznych, ale ze zwiększonego stężenia serotoniny w synapsie, hamującego uwalnianie dopaminy z receptorów (2, 18, 30). Być może jest to także przyczyną wystąpienia u niektórych osób nasilonej impulsywności powodującej desperackie zachowania.

Także u chorych na schizofrenię stwierdzono zależność pomiędzy dużą częstością zgonów samobójczych i impulsywnością (28). Wykazano, że wśród chorych na schizofrenię z próbami samobójczymi ponad połowa nie była odpowiednio leczona farmakologicznie (czy to z powodu braku współpracy, czy też brała niedostatecznie duże dawki leków), a 23% stanowili chorzy z psychozą lekooporną (28).

Interesujące wydaje się ustalenie świadczące o korzystnym działaniu przeciwagresywnym i antyсуicidalnym tych leków przeciwpsychotycznych, które wykazują silniejszy wpływ na układ serotoninergiczny poprzez blokowanie receptorów 5HT₂, takich jak kwetiapina i klozapina (33, 34, 36).

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji redukują wrogość i agresywność u chorych psychotycznych znacznie silniej niż klasyczne neuroleptyki (8, 9, 10, 33, 34). U leczonych klozapiną przez dwa lata wykazano nie tylko zmniejszenie się wrogości i zachowań agresywnych (10, 20, 34), ale także pięciokrotnie mniej zgonów samobójczych (46, 67). Meltzer i Okayli (41) wykazali redukcję nie tylko czynów samobójczych, ale także poczucia beznadziejności. W redukowaniu ryzyka samobójstwa u 980 badanych przez Meltzera (42) klozapina przeważała nad olanzapiną.

Różnica pomiędzy działaniem klozapiny i innych leków atypowych drugiej generacji bywa interpretowana jako wynik bezpośredniego działania farmakologicznego klozapiny na agresywność i wrogość oraz pośredniego, poprzez poprawę współpracy w leczeniu (57).

Beasley i in. (4) wykazali większą redukcję myśli samobójczych w skali MADRS u leczonych olanzapiną niż u leczonych haloperidolem. Także analiza grupy chorych leczonych przez rok wykazała 2,3-krotną redukcję zamachów samobójczych u chorych, którzy brali olanzapinę (25). Wynik ten był zbliżony do redukcji suicydalności, którą stwierdził Meltzer i Okayli (41) u chorych leczonych klozapiną.

Działanie antyagresywne litu jest związane z jego właściwościami serotoninergicznymi i redukcją aktywności katecholamin (43). Wykazano, że lit zmniejsza agresję i impulsywność u osób upośledzonych umysłowo, nieliczne badania z lat osiemdziesiątych dotyczyły skuteczności litu łączonego z karbamazepiną u agresywnych chorych na schizofrenię (6, 19). W nielicznych badaniach oceniano antyagresywny efekt dołączenia karbamazepiny do neuroleptyku (45).

Wykazano także redukcję agresywności i impulsywności u osób z organicznym uszkodzeniem o.u.n. i u osób z zaburzeniami osobowości, u których stosowano karbamazepinę (24, 37) i pochodne kwasu walproinowego (26, 29, 35, 39).

Podsumowanie

Impulsywność stanowi istotne zagrożenie dokonania autoagresji. Wykazano wpływ na zmniejszenie impulsywności i ryzyka podjęcia próby samobójczej podczas długotrwałego stosowania litu u chorych z zaburzeniami afektywnymi, klozapiny i innych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji u chorych na schizofrenię oraz leków przeciwpadaczkowych (karbamazepiny, pochodnych kwasu walproinowego) u osób z organicznym uszkodzeniem o.u.n. lub z zaburzeniami osobowości.

Wydaje się, że u chorych z impulsywnością zachowań należy zachować ostrożność podczas stosowania benzodiazepin oraz leków przeciwdepresyjnych hamujących wychwyty serotoniny albo noradrenaliny. Ocena wpływu leków na zachowania autoagresywne wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Asberg M., Thoren P., Träskman L. i in.: *Serotonin depression – a biochemical subgroup within the affective disorders?* Science 1976; 191: 478–80.
2. Baldessarini R.J., Marsh E.R., Kula N.S.: *Interactions of fluoxetine with metabolism of dopamine and serotonin in rat brain regions*, Br Res. 1992; 579 (1): 152–6.
3. Baumgast H.G., Grozdanovic Z.: *Psychopharmacology of central serotonergic systems*, Pharmacopsychiat. 1995; 28: 73–79.
4. Beasley C.M., Saylor M.E., Kiesler G.M. i in.: *The influence of pharmacotherapy on self-directed and externally-directed aggression in schizophrenia [abstract]*, Schizophr. Res. 1998; 29: 28.
5. Bellivier F., Szoke A., Henry C. i in.: *Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders*, Biol. Psychiatry 2000; 48: 319–322.
6. Brieden T., Ujeyl M., Naber D.: *Psychopharmacological treatment of aggression in schizophrenic patients*, Pharmacopsychiatry 2002, 35; 83–89.
7. Brown G.L., Goodwin F.K., Ballenger J.C. i in.: *Aggression in humans correlates with cerebrospinal amine metabolites*. Psychiatr. Res. 1979; 1: 131–9 Cremni
8. Chengappa K.N., Vasile J., Levine J. i in.: *Clozapine: its impact on aggressive behavior among patients in a state psychiatric hospital*, Schizophr Res. 2002; 53: 1–6.
9. Chengappa K.N., Goldstein J.M., Greenwood M. i in.: *A post hoc analysis of the impact on hostility and agitation of quetiapine and haloperidol among patients with schizophrenia*, Clin. Ther 2003; 25: 530–541.
10. Citrome L., Volavka J., Czobor P. i in.: *Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia*, Psychiatr Serv. 2001; 52 (11): 1510–1514.
11. Cleare A.J., Bond A.J.: *The effect of tryptophan depletion and enhancement on subjective and behavioral aggression in normal male subjects* Psychopharmacol 1995; 118: 72–81.
12. Coccaro E.F., Siever L.J., Klar H.M. i in.: *Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders: correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior* Arch. Gen. Psychiatry 1989; 46: 587–599.
13. Coccaro E.F.: *Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans; an example of a dimensional brain-behavior relationship* Int. Clin. Psychopharm. 1992; 7: 3–12.
14. Cornelius J.R., Soloff P.H., Perel J.M. i in.: *A preliminary trial of fluoxetine in refractory borderline patients*, J. Clin. Psychopharmacol. 1991; 11: 116–120.

15. Cremniter D., Jamain S., Kollenbach K. i in.: *CSF 5HIAA levels are lower in impulsive as compared to non impulsive violent suicide attempters and control subjects*, Biol. Psychiat 1999; 45: 1572–9.
16. Czobor P., Volaska J., Meibach R.C.: *Effect of risperidone on hostility in schizophrenia*, J. Clin. Psychopharmacol 1995; 15: 243–249.
17. Damluji N.F., Ferguson J.M.: *Paradoxical worsening of depressive symptomatology caused by antidepressant* J. Clin. Psychopharmacol. 1988; 8: 347–9.
18. Di Rocco A., Brannan T., Prikhojan A., Yahr M.: *Sertraline induced parkinsonism. A case report and an in-vivo study of the effect of sertraline on dopamine metabolism* J. Neural. Transm. 1998; 105: 247–51.
19. Dunner D.L.: *Correlates of suicidal behavior and lithium treatment in bipolar disorder*. J. Clin. Psychiatry. 2004; 65 [suppl 10]: 5–10.
20. Essock S.M., Frisman L.K., Covell N.H. i in.: *Cost-effectiveness of clozapine compared with conventional antipsychotic medication for patients in state hospital* Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57 (10): 987–994.
21. Fava G.A., Kellner R.: *Prodromal symptoms in affective disorders*. Am. J. Psychiat. 1991; 148: 823–30.
22. Fava M., Alpert J., Nierenberg A.A. i in.: *Fluoxetine treatment of anger attacks: a replication study*. Ann. Clin. Psychiatry 1996; 8: 7–10.
23. Fava M., Rosenbaum J.F., Pava J.A. i in.: *Anger attacks in unipolar depression. I. Clinical correlates and response to fluoxetine treatment*, Am. J. Psychiatry 1993; 150:1158–1163.
24. Fritze J., Beneke M., Lanczik M., Schneider B., Walden J.: *Carbamazepine as adjunct or alternative to lithium in the prophylaxis of recurrent affective disorders*, Pharmacopsychiat 1994; 27: 181–185.
25. Glazer W. M.: *Formulary decision and health economics* J. Clin. Psychiatry 1998; 59 (suppl. 19): 23–29.
26. Grossman F.: *A review of anticonvulsants in treating agitated demented elderly patients* Pharmacotherapy 1998;18: 600–606.
27. Hamilton M.S., Opler L.A.: *Akathisia, suicidality, and fluoxetine*, J. Clin. Psychiatry 1992; 53 (II): 401–6.
28. Heilae H., Isometsae E.T., Henriksson M.M. i in.: *Suicide and schizophrenia: a nationwide psychological autopsy study on age- and sex-specific clinical characteristics of 92 suicide victims with schizophrenia*, Am. J. Psychiatry 1997; 154: 1235–1242.
29. Hollander E., Tracy K.A., Swann A.C., Coccaro E.F., McElroy S.L., Woźniak P. i in.: *Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster b personality disorders*, Neuro-psychopharmacology 2003; 28: 1186–1197.
30. Ichikawa J., Meltzer H.Y.: *Effect of antidepressants on striatal and accumbens extracellular dopamine levels*. Eur J. Pharmacol 1995; 281 (3): 255–61.
31. Jamison K.R.: *Niespokojny umysł*. Zysk i S-ka, Poznań 1995.
32. Janicak P.G., Davis J.M., Preskorn S.H., Ayd F.J.: *Principles and practice of psychopharmacotherapy*, Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia 2001.
33. Kane J., Honigfeld G., Singer J. i in.: *Clozapine for the treatment resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine*, Arch. Gen. Psychiatry 1988; 45 (9): 789–796.
34. Kane J.M., Marder S.R., Schooler N.R. i in.: *Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: a 6-month randomized and double-blind comparison*, Arch. Gen. Psychiatry 2001; 58 (10): 965–972.
35. Kavoussi R.J., Coccaro E.F.: *Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder*, J. Clin. Psychiatry 1998; 59: 676–680.
36. Keck P.E., Starkowski S.M., McElroy S.L.: *The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility and suicidality in patients with schizophrenia*, J. Clin. Psychiatry 2000; 61 (suppl. 30): 4–9.

37. Lemke M.R., Stuhlmann W.: *Therapeutische Anwendung von Carbamazepin bei Antriebssteigerung und Affektrörungen gerontopsychiatrischer Patienten*, Psychiatrische Praxis. 1994; 21: 147–150.
38. Lesch K.P., Mayer S., Disselkamp-Tietze J. i in.: *5HT_{1A} receptor responsivity in unipolar depression evaluation of ipsapirone-induced ACTH and cortisol secretion in patients and controls*, Biol. Psychiat. 1990; 28: 620–8.
39. Lindenmayer J.P., Kotsaftis A.: *Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review*, J. Clin. Psychiatry 2000; 61, 2: 123–127.
40. Linnoila M., Virkkunen M., Scheinin M. i in.: *Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior*, Life Sci. 1983; 33: 2609–14.
41. Meltzer H.Y., Okayli G.: *Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment*, Am. J. Psychiatry 1995; 152 (2): 183–190.
42. Meltzer H.Y.: *Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options*. Curr. Psychiatry Rep. 2002; 4 (4): 279–283.
43. Nilsson A.: *Lithium in der Therapie und Prophylaxe pathologischer Aggression* w: Müller-Oerlinghausen B. (red.) Die Lithiumtherapie: Nutzen, Risiken, Alternativen, Berlin: Springer 1997: 278–289.
44. O'Connor R., Sheehy N.: *Zrozumieć samobójcę*. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2002
45. Okuma T., Yamashita I., Takahashi R.: *A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenia and schizoaffective disorders*, Acta Psychiatr. Scand. 1989; 80: 250–259.
46. Reid W.H., Mason M., Hogan T.: *Suicide prevention effects associated with clozapine therapy in schizophrenia and schizoaffective disorder*, Psychiatr Serv. 1998; 49(8): 1029–1033.
47. Richelson E.: *Pharmacology of antidepressants: clinical relevance of effects on neurotransmitter systems and their receptors*, w: den Boer J.A., Westenberg H.G.M. (red.) *Focus on psychiatry. Antidepressants: selectivity or multiplicity*. Benecke N.I., Amsterdam, The Netherlands 2001, 43–59.
48. Ringel E.: *Gdy życie traci sens*, Glob 1987
49. Rouillon F., Phillips R., Serrurier D. i in.: *Rechutes de depression unipolaire et efficacite de la maprotiline*, L'Encephale 1989; XV: 527–34.
50. Rubey R.N., Johnson M.R., Emmanuel N. i in.: *Fluoxetine in the treatment of anger: an open clinical trial*, J. Clin. Psychiatry 1996; 57: 398–401.
51. Salzman C., Wolfson A.N., Schatzberg A. i in.: *Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder*, J. Clin. Psychopharmacol. 1995; 15: 23–29.
52. Shiloh R., Nutt D., Weizman A.: *Atlas of psychiatric pharmacotherapy*, Martin Dunitz. 2000.
53. Shneidman E.S.: *The suicidal mind*, New York, Oxford University Press, 1996
54. Silver H., Kushmer M.: *Treatment of aggression in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1998; 155, 9: 1298.
55. Stanley M., Mann J.J.: *Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims*, Lancet 1983; 11: 214–6.
56. Swann A.C., Dougherty D.M., Pazzaglia P.J., Pham M., Moeller F.G.: *Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse*, Bipolar Disorders 2004; 6: 204–212.
57. Swanson J.W., Swartz M.S., Elbogen E.B.: *Effectiveness of atypical antipsychotic medications in reducing violent behavior among persons with schizophrenia in community-based treatment*. Schizophrenia Bulletin 2004,30,1, 3-
58. Teicher M.H., Glod C., Cole J.O.: *Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment*. Am. J. Psychiatry 1990; 147: 207–10.
59. Van Praag H.M.: *Historical and contemporary notes on the treatment of depression, or, how classification shaped therapeutic approaches*. w: den Boer J.A., Westenberg H.G.M. (red.)

- Focus on psychiatry. Antidepressants: selectivity or multiplicity.* Benecke N.I., Amsterdam, The Netherlands 2001, 9–30.
60. Van Praag H.M., Kahn R.S., Asnis G.M. i in.: *De nosologization of biological psychiatry or the specificity of 5HT disturbances in psychiatric disorders.* J. Affect Disord. 1987; 13: 1–8.
 61. Van Praag H.M., Asnis G.M., Kahn R.S. i in.: *Monoamines and abnormal behavior. A multi-aminergic perspective.* Brit. J. Psychiat. 1990; 157: 23–34.
 62. Van Praag H.M.: *Serotonergic mechanism and suicidal behavior.* Psychiat. Psychobiol. 1988; 3: 335–346.
 63. Van Praag H.M.: *About the centrality of mood lowering in mood disorders.* Eur. Neuropsychopharmacol 1992; 2: 393–404.
 64. Van Praag H.M.: *5HT related, anxiety- and/or aggression-driven depression.* Int. Clin. Psychopharmacol. 1994; 9: 5–6.
 65. Van Praag H.M.: *Faulty cortisol/serotonin interplay. Psychopathological and biological characterization of a new hypothetical depression subtype (SeCA depression).* Psychiat Res 1996; 65: 143–57.
 66. Wakelin J.S.: *The role of serotonin in depression and suicide: Do serotonin reuptake inhibitors provide a key?* W: Gaspar M., Wakelin J.S. (red). *Selective 5HT reuptake inhibitors: Novel or commonplace agents?* Basel; Karger; 1988: 70–83.
 67. Walker A.M., Lanzall L.L., Arellano F. i in.: *Mortality in current and former users of clozapine.* Epidemiology 1997; 8: 671–677.
 68. Warrington S.S.: *Clinical implications of the pharmacology of sertraline.* Int. Clin. Psychopharmacol 1991; 6, S2: 11–21.
 69. Wirshing W.C., Van Putten T., Rosenberg J. i in.: *Fluoxetine, akathisia and suicidality: is there a causal connection?* [letter; comment]. Arch. Gen. Psychiatry 1992; 49 (7): 580–1.