



## Neurobiologia impulsywności i jej implikacje kliniczne

### *The neurobiology of impulsiveness and its clinical implications*

ANDRZEJ JAKUBCZYK<sup>1,2</sup>, MARCIN WOJNAR<sup>1,2,3</sup>

1. Katedra i Klinika Psychiatryczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
2. Szpital Nowowiejski w Warszawie
3. University of Michigan, Department of Psychiatry, Ann Arbor, MI, USA

#### STRESZCZENIE

**Cel.** Impulsywność, która cechuje się złożonością charakterystyki klinicznej, wydaje się konstruktem wielowymiarowym nie tylko w aspekcie symptomatologii. W artykule przedstawiono wyniki badań dotyczących wpływu różnych ośrodków mózgowych oraz poszczególnych układów neuroprzekaźnikowych na poziom impulsywności.

**Poglądy.** Ośrodki związane z poziomem impulsywności zlokalizowane są w płacie czołowym, w układzie limbicznym oraz w prążkowiu, przy czym różnym obszarom przypisuje się wpływ na różne aspekty impulsywności (poznawcze i motoryczne). Impulsywność podlega kontroli szeregu układów neuroprzekaźnikowych, pozostających we wzajemnych interakcjach. Układem o największym znaczeniu wydaje się układ serotonergiczny, modyfikujący poziom impulsywności poprzez wpływ na aktywność układu dopaminergicznego, GABA-ergicznego i glutamatergicznego. Noradrenalina uważana jest za substancję odpowiedzialną za wzrost impulsywności związanej z chwilowym stanem emocjonalnym. W terapii zaburzeń związanych z nasileniem impulsywności użyteczne może być zastosowanie stabilizatorów nastroju oraz leków przeciwdepresyjnych, przede wszystkim z grupy SSRI.

**Wnioski.** Leczenie impulsywności pozostaje problemem złożonym w związku z faktem, że poszczególne neuroprzekaźniki, w zależności od lokalizacji ośrodka w OUN, rodzaju receptora oraz aktualnego poziomu impulsywności, mogą w różny sposób wpływać na nasilenie tej cechy.

#### SUMMARY

**Objectives.** Impulsiveness characterized by complexity of its clinical pattern seems to be a multidimensional construct not only in the aspect of symptomatology. The article presents research findings showing the influence of different brain areas and of particular neurotransmitter systems on the level of impulsivity.

**Background.** Cerebral areas associated with impulsiveness level are situated in the prefrontal cortex, limbic system and striatum. These brain regions have been found to play an important role in mediating different (cognitive and motor) aspects of impulsiveness. As far as neurotransmitters are concerned, there is growing evidence that impulsivity is affected by a number of interrelated systems described in the article. The serotonin system seems to be the most important, since it modifies impulsiveness level through involvement in dopaminergic, glutamatergic and GABAergic neurotransmission. Norepinephrine neurotransmission is considered to be responsible for state-related impulsivity increase. In pharmacological treatment of impulsive behaviour mood stabilizers and antidepressants, especially serotonin reuptake inhibitors, may be useful.

**Conclusions.** The treatment of impulsiveness remains a problem yet to be solved, mainly due to the fact that particular neurotransmitters may influence impulsivity in different ways, depending on the cerebral area involved, receptor type, and the actual level of impulsivity.

**Słowa kluczowe:** impulsywność / układ serotonergiczny / układ dopaminergiczny

**Key words:** impulsiveness / serotonin system / dopamine system

Analiza impulsywności jako objawu zaburzenia psychicznego, czy też cechy osobowości pozwala stwierdzić, że jest to konstrukt wielowymiarowy i trudny do jednoznacznego zdefiniowania. Wśród licznych definicji najczęściej obecnie przytacza się określenie Moellera i wsp. [1], którzy opisali impulsywność jako predyspozycję do szybkich, niezaplanowanych reakcji w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne i wewnętrzne bez zwracania uwagi na potencjalne negatywne konsekwencje tych zachowań. Wśród czynników, które zaliczane są do spektrum impulsywności wymienić należy: (1) małą wrażliwość na możliwe negatywne konsekwencje własnych zachowań, (2) gwałtowne, niezaplanowane reakcje, rozpoczynające się przed zakończeniem analizy bodźca zewnętrznego, oraz (3) nieuwzględnianie długoterminowych konsekwencji działań [1]. Poziom impul-

sywności zależy więc od wrażliwości na nagrodę i karę, od funkcji uwagi, zdolności wyhamowania podjętego działania oraz umiejętności planowania. W literaturze opisuje się obecnie dwa rodzaje impulsywności: impulsywność behawioralną oraz poznawczą. Ta pierwsza jest równoznaczna z niezdolnością do zahamowania odpowiedzi na bodźce. Impulsywność poznawczą definiuje się jako niezdolność do prawidłowej oceny konsekwencji teraźniejszych i przyszłych wydarzeń i działań [2]. W obliczu tak dużej heterogenności obrazu klinicznego oczywistym jest postawienie pytania o podstawy neurobiologiczne impulsywności, a więc o to, czy u podłoża różnych aspektów tej cechy leżą różne czy też te same ośrodki mózgowie i układy neuroprzekaźnikowe. Pytanie o neurobiologiczne podstawy impulsywności jest o tyle istotne, że impulsywność jest objawem wielu zaburzeń

psychicznych i uważa się ją za czynnik ryzyka rozwoju uzależnienia, wystąpienia próby samobójczej oraz zachowań agresywnych. Analizowane badania miały na celu nie tylko zrozumienie mechanizmów wpływających na impulsywność, ale przede wszystkim znalezienie metody farmakologicznego modyfikowania nasilenia tej cechy.

## ANATOMICZNE UWARUNKOWANIA IMPULSYWNOŚCI

Zwiększenie poziomu impulsywności jest jednym z kluczowych objawów uszkodzenia płata czołowego. Opisy tej zależności pochodzą już z lat 80. XX wieku od A.R. Lurii, który pisał, że pacjenci z uszkodzeniem płata czołowego prawdziwą aktywność intelektualną zastępują serią impulsywnych prób zgadnięcia [3]. Według Kolba [4] chorzy ci "notorycznie" nie są w stanie kontrolować różnego rodzaju zachowań, nie są też w stanie dostosować swojego postępowania do nowych reguł pozostając przy swoim zachowaniu mimo powtarzanych instrukcji. W licznych badaniach udowodniono, że pacjenci po lobektomii czołowej charakteryzowali się wysokim poziomem impulsywności [5, 6, 7]. W badaniu z 1992 roku Miller wykazał, że pacjenci z uszkodzeniem płata czołowego byli w stanie prawidłowo przeanalizować i zrozumieć zadanie, jednak pomimo tej wiedzy nie potrafili kontrolować swoich reakcji, choć było to pożądane w aspekcie wykonywanego ćwiczenia [7]. W badaniach Owena i wsp. [8] oraz Morrisa i wsp. [9] wykazano, że płat czołowy odpowiedzialny jest za planowanie aktywności. Wyniki badania Berlin i wsp. z 2004 roku [10] pokazują, że uszkodzenie kory czołowej prowadzi do nasilenia impulsywności mierzonej zarówno w teście obiektywnym, jak i w badaniu *Skalę impulsywności Barratta BIS-11*, która jest subiektywną oceną nasilenia impulsywności. Analiza przeprowadzonych testów sugeruje, że do nasilenia impulsywności u osób z uszkodzeniem kory czołowej może przyczyniać się z jednej strony niewrażliwość na karę i nagrodę, a z drugiej – nieprawidłowa percepcja czasu.

Wydaje się, że uszkodzenie różnych struktur płata czołowego wpływa na konkretne wymiary impulsywności. Za impulsywność poznawczą odpowiedzialne są prawdopodobnie ośrodki zlokalizowane w brzuszno-przyśrodkowej korze przedczołowej [2, 11]. Impulsywność behawioralną wiąże się zaś z funkcją grzbietowo-bocznej kory przedczołowej [12]. Opisano także znaczenie innych struktur ośrodkowego układu nerwowego, odpowiedzialnych za poszczególne elementy impulsywności: inicjację zachowania, analizę bodźców i dostosowanie podjętego działania do instrukcji i warunków zewnętrznych. Wymienić tutaj należy struktury prążkowiec [13], układu limbicznego [14] oraz jądro niskowzgórzowe [15]. W obrębie prążkowiec kluczowe znaczenie ma jądro półleżące niezwykle ważne w regulacji zachowań ukierunkowanych na konkretny cel (napęd, motywacja) [13, 16]. Wśród elementów układu limbicznego najważniejsze dla impulsywności wydają się: hipokamp (umiejętności zachowania w pamięci celu i planu działania, oraz operowania zapisanymi w pamięci informacjami dla potrzeb bieżącego zadania) oraz ciało migdałowate odpowiedzialne za uwarunkowany strach oraz analizę i integrację informacji sensorycznych [3, 16]. Jądro niskowzgórzowemu

przypisuje się natomiast rolę w zatrzymywaniu i kontroli impulsów motorycznych, co jest niezwykle istotne dla impulsywności behawioralnej [15]. U chorych ze zmianami w jądrze niskowzgórzowym występują gwałtowne ruchy mimowolne, nazywane hemibalizmem.

Warto podkreślić, że wspomniane powyżej obszary są zazwyczaj miejscem skupienia konkretnych szlaków neuroprzekaznikowych. I tak w obrębie prążkowiec kluczowe znaczenie ma dopaminergiczne jądro półleżące, zaś do hipokampa (należącego do układu limbicznego) docierają szlaki neuronalne wychodzące z serotonergicznego przyśrodkowego jądra szwu [3]. Wśród ośrodków wpływających na poziom impulsywności warto wymienić także: jądro ogoniaste (umiejscowienie działania w czasie) oraz miejsce sinawe (hamowanie funkcji kory czołowej) [16, 17]. W pracy Arona i Poldracka [18] wykazano, że prawdopodobnie istnieją funkcjonalne połączenia pomiędzy poszczególnymi ośrodkami odpowiedzialnymi za kontrolę behawioralną. W teoretycznym modelu jądro półleżące zbiera informacje z kory czołowej, ciała migdałowatego oraz hipokampa, by następnie wysłać zintegrowany sygnał do struktur motorycznych – takich jak jądro ogoniaste [13]. Wyniki badań nad wpływem mikrostruktury ośrodkowego układu nerwowego na poziom impulsywności wskazują na związek niskiej spójności (*integrity*) istoty białej z dużym poziomem impulsywności [19, 20]. Także zmniejszona objętość istoty szarej okazała się wskaźnikiem wysokiego poziomu impulsywności [21, 22, 23, 24].

## IMPULSYWNOŚĆ A UKŁAD SEROTONINERGICZNY – BADANIA EKSPERYMENTALNE NA MODELACH ZWIERZĘCYCH

W badaniach na modelach zwierzęcych wykorzystywano w praktyce cechy impulsywności wynikające z jej definicji. W pracach nad impulsywnością poznawczą testowano między innymi skłonność do przedkładania małej, ale natychmiastowej nagrody nad dużą, ale odroczoną (DDT – *delay discounting task*) [25]. W teście DRLR (*differential reinforcement for low rate responding*) oceniano impulsywność motoryczną. W teście tym wynagradzana jest tylko czynność (wciśnięcie guzika) następująca po upływie określonego czasu od poprzedniego działania. Reakcja wcześniejsza powoduje wyzerowanie czasu koniecznego do uzyskania nagrody [25].

Przeprowadzone w latach 90-tych badania wykazały, że podstawowe znaczenie w regulacji kontroli impulsów może mieć serotonina (5-HT). Okazało się, że środki uszkadzające układ serotonergiczny (p-chlorofenyloalanina – pCPA; 5,7-dihydroksytryptamina – 5,7-DHT) znacząco zwiększają ilość zachowań opisywanych jako impulsywne [26]. Fletcher [27] próbując dokładnie zlokalizować ośrodki odpowiedzialne za poziom impulsywności dokonywał selektywnych uszkodzeń szlaków serotonergicznym biegnących w przyśrodkowym i grzbietowym jądrze szwu. Jednocześnie ich uszkodzenie lub uszkodzenie przyśrodkowego jądra szwu prowadziło do nasilenia impulsywności. Jak wspomniano we wstępie warto zwrócić uwagę, że szlaki neuronalne wychodzące z przyśrodkowego jądra szwu stanowią większość serotonergicznego unerwienia hipokampa, co sugeruje ważną rolę tej struktury w kontroli zachowań [3].

## IMPULSYWNOŚĆ A UKŁAD SEROTONINERGICZNY – BADANIA KLINICZNE

Znany szereg pośrednich dowodów klinicznych dowodzących wpływu serotoniny na poziom impulsywności. Już w 1976 roku Asberg i wsp. [28] wykazali, że u pacjentów po próbach samobójczych przez otrucie stwierdzono wyższy poziom kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA – metabolit serotoniny) w płynie mózgowo-rdzeniowym niż u tych, którzy wybierali bardziej gwałtowne, impulsywne metody prób samobójczych. Lester przeprowadził metaanalizę siedmiu badań porównujących gwałtowne i niegwałtowne próby samobójcze [29]. Wnioskował, że u osób podejmujących gwałtowne próby największe znaczenie należy przypisać obniżonemu poziomowi 5-HIAA, natomiast mniejsze – obniżonemu stężeniu kwasu homowanilinowego (metabolit dopaminy), oraz 3-metoksy-4-hydroksy-fenylglikolu będącego metabolitem noradrenaliny.

W następnych badaniach, Linnoila i wsp. [30] potwierdzili związek impulsywnych zachowań agresywnych z niskimi stężeniami 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym. U osób z zaplanowaną agresją nie obserwowano nieprawidłowych stężeń. Linnoila (1993) zachowania agresywne wiązał z wysokim poziomem wolnego testosteronu w płynie mózgowo-rdzeniowym, natomiast niskie stężenia 5-HIAA prowadziłyby, w świetle jego koncepcji, do uwolnienia agresji poprzez upośledzenie kontroli zachowania [31]. Powyższe wyniki potwierdzono także w badaniach na małpach [32].

Do oceny wpływu układu 5-HT na poziom impulsywności stosowano także test indukcji wydzielania prolaktyny przez fenfluraminę. Fenfluramina jest substancją pobudzającą uwalnianie i jednocześnie hamującą wychwyt zwrotny serotoniny, która z kolei stymuluje wydzielanie prolaktyny przez komórki przedniego płata przysadki [33]. Coccaro i wsp. (1989) wykazali niższy wzrost poziomu prolaktyny po podaniu fenfluraminy u osób z epizodem dużej depresji oraz z zaburzeniami osobowości [33]. Niższy wzrost poziomu prolaktyny wskazujący na obniżoną aktywność układu serotonergicznego powiązано z wywiadem w kierunku prób samobójczych oraz impulsywnymi zachowaniami agresywnymi u osób z zaburzeniami osobowości, natomiast u osób z epizodem depresyjnym niski poziom 5-HT wiązano tylko z próbami samobójczymi w wywiadzie. Wyniki powyższe wydają się wskazywać, że biologicznie uwarunkowane upośledzenie kontroli impulsów może się różnie manifestować w zależności od innych czynników biologicznych, uwarunkowań osobowościowych czy społecznych.

Słabszą odpowiedź na fenfluraminę uwidocznił także w sposób bezpośredni u osób z agresywnymi zachowaniami impulsywnymi oraz u pacjentów ze schizofrenią [34, 35]. W pracy Browna i wsp. [36] wykazano, że pacjenci z zaburzeniami osobowości typu B (wg DSM-IV: osobowość antyspołeczna, typu borderline, narcystyczna, histrioniczna), w których impulsywność jest kluczową cechą, charakteryzowali się niższymi stężeniami 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym niż osoby z innymi zaburzeniami osobowości, w których impulsywność nie jest głównym objawem. W kilku badaniach wykazano ponadto, że dieta powodująca zmniejszenie stężenia serotoniny powoduje wzrost poziomu impulsywności [37, 38].

## KONKURENCYJNE SZLAKI SEROTONINERGICZNE

Zgromadzono dużo dowodów na związek pomiędzy niską aktywnością serotonergiczną a wysokim poziomem impulsywności, jednak znane są wyniki prac, które poddają w wątpliwość istnienie tej zależności. W kilku badaniach nie potwierdzono związku niskiego stężenia 5-HIAA z wysokim poziomem impulsywności [39, 40]. W badaniu Engstroma i wsp. [39] wykazano silną zależność pomiędzy niskim stężeniem 5-HIAA a impulsywnymi próbami samobójczymi u osób uzależnionych od alkoholu, natomiast nie wykazano takiego związku u osób nieuzależnionych. Wyniki takie mogą sugerować, że niska aktywność serotonergiczna objawia się wyższym poziomem impulsywności tylko w obecności dodatkowego czynnika, takiego jak na przykład nadużywanie alkoholu.

W niektórych badaniach uzyskano wyniki odwrotne od spodziewanych. Wykazano, że większe uwalnianie 5-HT w przyśrodkowej korze przedczołowej może prowadzić do wzrostu impulsywności [14]. W pracy Winstanleya i wsp. [41] opisano nasilenie impulsywności motorycznej, ale nie poznawczej po zahamowaniu funkcji układu serotonergicznego, co potwierdza tezę, że różne szlaki neuroprzebieżnikowe odpowiadać mogą za różne wymiary impulsywności.

## IMPULSYWNOŚĆ A RECEPTORY SEROTONINERGICZNE

W ostatnich latach analizowano znaczenie poszczególnych receptorów serotoninowych dla poziomu impulsywności. Substancje będące agonistami receptora 5-HT<sub>1A</sub> (flesinoksan, buspiron) powodują wzrost poziomu impulsywności, co związane jest z faktem, że receptory te mogą być zlokalizowane presynaptycznie i pełnić rolę autoreceptorów hamujących [14]. Aktywność receptorów 5-HT<sub>1B</sub> wiązano z występowaniem ADHD [42], jednak w badaniach nie uwidocznił się wpływ agonistów (eltoperazyne, GR127935) tego receptora na poziom impulsywności [43]. Obiecujące są eksperymentalne wyniki dotyczące receptora 5-HT<sub>2A</sub>. M100,907, będący substancją blokującą te receptory, powoduje spadek impulsywności [44, 45, 46, 47]. W pośmiertnych badaniach ofiar samobójstw dokonanych stwierdzono zarówno mniejszą gęstość receptorów 5-HT<sub>1A</sub> jak i 5-HT<sub>2A</sub>. Ponadto, opisano mniejsze stężenia transportera serotoniny (5-HTT) [48, 49]. W nowszych pracach wykorzystujących tomografię emisyjną pojedynczych fotonów (SPECT) uwidocznił się spadek liczby receptorów 5-HT<sub>2A</sub> w korze czołowej pacjentów z wywiadem próby samobójczej [50].

Podsumowując opisane wyniki należy podkreślić znaczący wpływ układu serotoninowego na poziom impulsywności. Wpływ ten ma jednak charakter złożony i niejednoznaczny, podobnie jak złożony i niejednoznaczny charakter ma samo zjawisko impulsywności. Najnowsze badania potwierdzają hipotezę Evendena, który już w 1999 roku pisał, że prawdopodobnie różne szlaki i receptory serotoninowe różnie wpływają na poszczególne aspekty impulsywności [51].

## IMPULSYWNOŚĆ A UKŁAD DOPAMINERGICZNY

Dysponujemy wieloma dowodami znaczenia dopaminergicznego jądra pólzającego (*nucleus accumbens* – NAcc) w regulacji kontroli impulsów. Jest to kluczowa struktura na szlaku mezolimbicznym, niezwykle ważna w regulacji zachowań ukierunkowanych na konkretny cel (*goal-directed behavior*) [52, 53, 54]. Wykazano, że uszkodzenie NAcc u szczurów może prowadzić do znacznego wzrostu poziomu impulsywności [55]. U pierwotnie impulsywnych osobników, w zwierzęcym modelu ADHD, obserwowano zaburzenia produkcji i wydzielania dopaminy [56, 57].

Badania nad wpływem dopaminy na poziom impulsywności mają związek z obserwowanym terapeutycznym wpływem psychostymulantów (takich jak amfetamina czy metylfenidat) na objawy ADHD [58, 59]. Jednakże substancje te nie zawsze powodują obniżenie poziomu impulsywności. W wielu badaniach wykazano, że amfetamina zwiększa częstość zachowań impulsywnych poprzez nasilenie przekąźnictwa dopaminergicznego [60]. Wydaje się, że przeciwiimpulsywne działanie dopaminy dotyczy tylko osób (a także zwierząt) o wysokim wyjściowo poziomie impulsywności [14, 61]. Przekąźnictwo dopaminergiczne odgrywa także ważną rolę w promowaniu pozytywnego i negatywnego wzmocnienia. Wzrost aktywności dopaminergicznej wiąże się ze wzmocnieniem reakcji na karę i nagrodę [62, 63, 64], a więc ze zmniejszeniem ilości zachowań, które są opisywane jako przejaw impulsywności poznawczej.

## INTERAKCJE POMIĘDZY UKŁADEM DOPAMINERGICZNYM A SEROTONINERGICZNYM

Korzystny wpływ amfetaminy na objawy ADHD łączy przede wszystkim z działaniem na układ dopaminergiczny [65]. Wykazano jednak, że amfetamina nasila nie tylko przekąźnictwo dopaminergiczne, ale także serotoninericzne i noradrenergiczne [66, 67, 68]. W kontekście wpływu amfetaminy na poziom impulsywności opisano szereg interakcji pomiędzy układem serotoninericznym i dopaminergicznym. Okazało się, że u szczurów z uszkodzonym przez podanie 5,7-DHT układem serotoninericznym nie obserwowano antyimpulsywnego działania amfetaminy. Zależność ta dotyczyła przede wszystkim bardziej impulsywnych wyjściowo osobników [69]. Dodatkowo wykazano, że flupentiksol będący antagonistą receptorów dopaminergicznych blokuje antyimpulsywne działanie amfetaminy tylko u osobników z uszkodzonym układem serotoninericznym, ale nie u tych, u których układ 5-HT funkcjonuje prawidłowo [69]. W ostatnich badaniach potwierdzono, że wpływ amfetaminy na poziom impulsywności odbywa się również za pośrednictwem serotoniny [70, 71]. Z kolei wpływ serotoniny na poziom impulsywności może odbywać się za pośrednictwem dopaminy [71].

Złożony charakter wpływu interakcji pomiędzy serotoniną a dopaminą na regulację impulsywności potwierdzono także w badaniu Harrisona i wsp. [72]. W badaniu tym u osobników z zablokowanym układem serotoninericznym obserwowano podwyższony poziom impulsywności, który jednak ulegał normalizacji po podaniu selektywnego antagonisty receptora dopaminergicznego D1 (SCH23390). Efektu

tego nie obserwowano po podaniu substancji blokującej receptor D2 (sulpiryd), która nasilała impulsywność, pogłębiając różnice pomiędzy grupą z zablokowanym i prawidłowo funkcjonującym układem serotoninericznym. Antagonizm pomiędzy wpływem receptora D1 i D2 sugeruje, że w obrębie samego układu dopaminergicznego istnieją konkurencyjne szlaki w różny sposób wpływające na nasilenie impulsywności. Dwoistą naturę układu dopaminergicznego potwierdza również fakt, że wzrost poziomu dopaminy w obrębie NAcc powoduje nasilenie impulsywności, natomiast wzrost jej stężenia w innych ośrodkach, prawdopodobnie w korze czołowej, powoduje wzmocnienie reakcji na karę, co utożsamia się z obniżeniem impulsywności poznawczej [14].

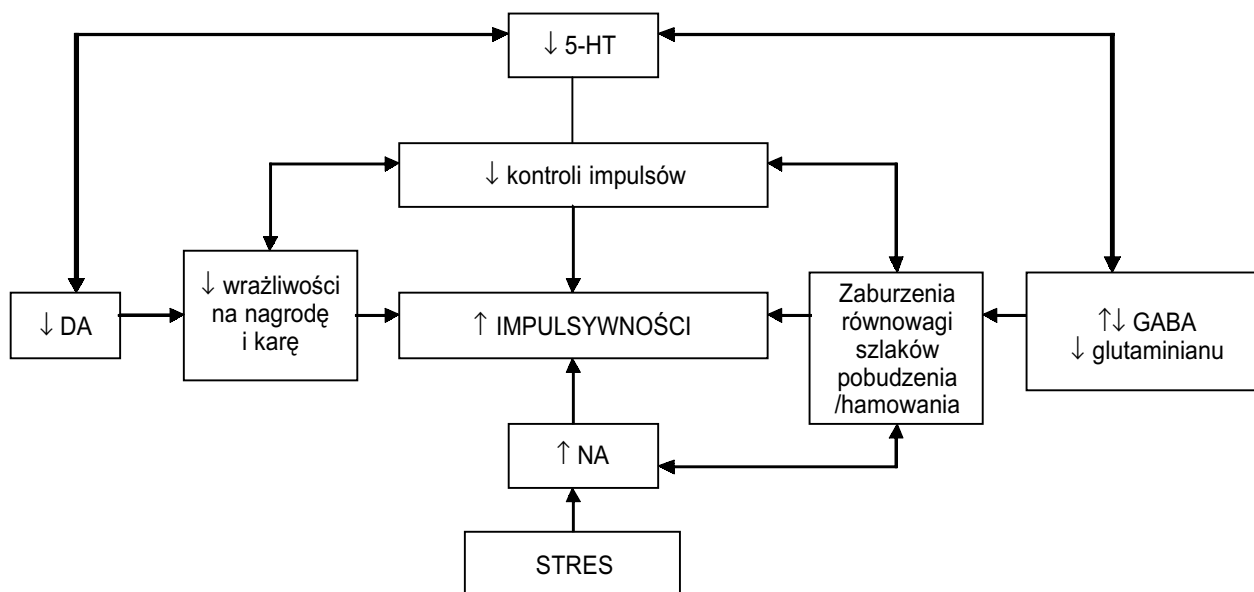
Opisane powyżej wyniki świadczą o tym, że w procesie regulacji poziomu impulsywności dochodzi do złożonych interakcji pomiędzy układem dopaminergicznym i serotoninericznym. Wydaje się więc, że dla modyfikacji poziomu impulsywności konieczne jest jednoczesne oddziaływanie oba powyższe układy.

## IMPULSYWNOŚĆ A UKŁAD NORADRENERGICZNY

Noradrenalina (NA) uważana jest za substancję odpowiedzialną za poziom impulsywności związanej ze stanem emocjonalnym. Występująca w sytuacjach stresowych zwiększona aktywność noradrenergiczna miejsca sinawego (*locus coeruleus*) neutralizuje funkcje hamujące kory czołowej, co ma w zasadzie znaczenie obronne w sytuacjach zagrożenia (konieczność szybkiej reakcji), jednak patologiczne nasilenie przekąźnictwa NA (epizod manii, alkoholowy zespół abstynencyjny) prowadzi do nasilenia impulsywności [17]. Co prawda zniszczenie jąder noradrenergicznych w obrębie miejsca sinawego lub w korze przedczołowej szczura nie powoduje zmian w nasileniu impulsywności [60, 73], jednak podawanie inhibitora wychwytu zwrotnego NA (atomoksetyna) prowadzi do poprawy wyników uzyskiwanych w testach impulsywności [74].

Noradrenalina odgrywa znaczącą rolę w impulsywnym akcie działania. W testach oceny impulsywności, po podaniu dezipraminy obserwowano poprawę w testach oceniających impulsywność motoryczną (umiejętność zahamowania już rozpoczętego działania) [74, 75]. W regulacji wpływu NA na poziom impulsywności kluczową rolę wydają się odgrywać receptory alfa-2-adrenergiczne, które mogą być zlokalizowane zarówno pre- jak i postsynaptycznie. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach wykazano, że bezpośrednia infuzja yohimbiny (antagonista receptora alfa 2) do kory czołowej powoduje wyrzut noradrenaliny i wzrost impulsywności motorycznej [76]. Stymulacja presynaptyczna klonidyną (agonista receptora alfa 2) prowadzi do spadku uwalniania NA i wzmocnienia reakcji na karę (obniżenie poziomu impulsywności poznawczej). Jednocześnie wykazano, że klonidyna może stymulować postsynaptyczne receptory alfa 2, co powoduje odwrotny efekt (osłabienie reakcji na karę – zwiększenie impulsywności poznawczej) [62].

Wydaje się, że podobnie jak w przypadku układu dopaminergicznego wpływ NA na poziom impulsywności zależy od aktualnego stanu wzbudzenia szlaków noradrenergicznych



Rycina 1. Uproszczony schemat wpływu poszczególnych neuroprzekazników na poziom impulsywności.  
 Figure 1. A simplified graph showing the effect of particular neurotransmitters on impulsiveness level.

nych. Fakt, że jedna substancja (klonidyna) może powodować zarówno obniżenie, jak i zwiększenie poziomu impulsywności świadczy o istnieniu mechanizmów autoregulacyjnych, których zadaniem jest utrzymywanie impulsywności na optymalnym poziomie [14].

### IMPULSYWNOŚĆ A UKŁAD GLUTAMATERGICZNY

Istotne znaczenie dla kontroli reakcji ma także układ glutaminergiczny. W licznych eksperymentach wykazano, że zablokowanie receptora NMDA powoduje występowanie zachowań impulsywnych [77, 78, 79]. W ostatnich latach pojawiły się natomiast dowody na możliwe interakcje pomiędzy receptorem NMDA a układem serotonergicznym w zakresie kontroli zachowań [80, 81]. W badaniu Higginsa i wsp. z 2003 roku [45] wykazano, że podawanie u szczurów selektywnych antagonistów receptora serotonergicznego 5-HT<sub>2A</sub> (M100,907) powoduje spadek poziomu impulsywności, który podwyższano poprzez zastosowanie antagonisty receptora NMDA (dizolcypiny).

### IMPULSYWNOŚĆ A UKŁAD GABA-ERGICZNY

Związek pomiędzy aktywnością GABA-ergiczną i poziomem impulsywności wydaje się bardzo skomplikowany. Znane są wyniki badań, które wskazują, że zarówno u ludzi [82] jak i u zwierząt [83] benzodiazepiny, będące agonistami receptorów GABA-A mogą zwiększać częstość zachowań impulsywnych. Działanie to szczególnie uwidacznia się w przypadku osób z zaburzeniami osobowości typu borderline [84]. W najnowszych badaniach eksperymentalnych przeprowadzonych na szczurach uwidoczniło się, że po podaniu do jąder szwu agonisty receptora GABA-A (muscimolu) obserwowano znaczne nasilenie impulsywności [85]. Efekt ten można wiązać z hamującym wpływem receptora

GABA-A na przekazywanie 5-HT, jednak w pracy Le i wsp. [85] udowodniono, że działanie to nie jest zależne od aktywności serotonergicznego.

Jednocześnie wykazano, że leki stabilizujące nastrój wykazujące również działanie GABA-ergiczne są skuteczne w terapii zaburzeń związanych z upośledzeniem kontroli impulsów [86], w leczeniu uzależnienia od alkoholu i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych [87, 88, 89]. Jakkolwiek nie udowodniono, że substancje te zmniejszają poziom impulsywności poprzez wpływ na układ GABA-ergiczny, wydaje się, że wzrost aktywności GABA, który jest najważniejszym neuroprzekaznikiem hamującym w OUN powinien teoretycznie poprawiać kontrolę zachowania.

### IMPLIKACJE KLINICZNO-PRAKTYCZNE

Analiza przeprowadzonych badań pozwala stwierdzić, że impulsywność podlega kontroli szeregu układów neuroprzekaznikowych, pozostających we wzajemnych interakcjach (patrz rys. 1). Układem o największym znaczeniu wydaje się układ serotonergiczny, modyfikujący zarówno aktywność układu dopaminergicznego, jaki i GABA-ergicznego oraz glutamatergicznego. W kontekście wyników badań nad wpływem amfetaminy na poziom impulsywności uprawnione wydaje się stwierdzenie, że kluczowe jest jednoczesne oddziaływanie na układ dopaminergiczny i serotonergiczny. Teoretycznie zatem, w terapii zaburzeń związanych z nasileniem impulsywności użyteczne mogłyby się okazać zastosowanie leków przeciwdopaminowych, których mechanizm farmakodynamiczny zakłada (w zależności od preparatu) zwiększenie aktywności serotonergicznego, noradrenergicznego, a także dopaminergicznego. Warto podkreślić, że badania nad wpływem leków psychotropowych mogą też służyć jak pośrednie źródło informacji dotyczących neurofizjologii impulsywności.

## FARMAKOTERAPIA IMPULSYWNOŚCI

W dotychczasowych badaniach opisywano zmniejszający impulsywność wpływ leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Fluoksetyna oraz sertralina okazały się skuteczne w redukcji ilości impulsywnych zachowań agresywnych w populacji osób z zaburzeniami osobowości [90, 91], fluwoksamina – w grupie dorosłych pacjentów autystycznych [92], citalopram – w grupie chorych z rozpoznaną schizofrenią [93].

W licznych badaniach wykazano, że substancją redukującą ilość impulsywnych zachowań agresywnych są sole litu. Podkreśla się także ich skuteczność w zapobieganiu samobójstwom [1, 94, 95, 96], a za efekty te prawdopodobnie odpowiadają właściwości serotonergiczne litu oraz redukcja aktywności katecholamin. Zmniejszenie ilości impulsywnych zachowań agresywnych obserwowano także po innych lekach normotymicznych (karbamazepina, pochodne kwasu walproinowego) [97, 98, 99], choć w przypadku karbamazepiny opisywano także wyniki badań sugerujących brak wpływu na poziom impulsywności [100]. Warto zwrócić uwagę, że w badaniach tych odnoszono się nie do impulsywności bezpośrednio, a do ilości zachowań agresywnych uznając je za wyznacznik impulsywności. Należy również podkreślić, że w przypadku leków uspokajających z grupy benzodiazepin, będących agonistami receptora GABA-ergicznego, wykazano, że zwiększają one ilość zachowań impulsywnych.

W badaniach na *zdrowych* ochotnikach nie potwierdzono wpływu aktywności układu serotonergicznego na poziom impulsywności motorycznej mierzonej testem komputerowym *stop-signal task*. W badaniach Chamberlaina i wsp. [101] nie obserwowano zmiany poziomu impulsywności po terapii citalopramem oraz buspironem (agonista receptora 5-HT<sub>1A</sub>) [74, 101]. Także prace Clarka i wsp. [102] wskazują na brak wpływu układu 5-HT na impulsywność u zdrowych ochotników. Jednocześnie w badaniu Chamberlaina i wsp. [74] obserwowano zmniejszenie impulsywności motorycznej po podaniu atomoksetyny, będącej selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny; podobny wpływ opisywano po podaniu atomoksetyny u dorosłych osób z ADHD [76]. W modelu zwierzęcym wykazano ponadto przeciwimpulsywny wpływ modafinilu. Mechanizm jego działania nie został w tym wypadku dokładnie wyjaśniony, jednak pewną wskazówką jest fakt, że podanie antagonistów receptora adrenergicznego alfa-1 blokowało skuteczność leku [76]. Warto podkreślić, że większość z wyżej wymienionych badań przeprowadzono na zdrowych ochotnikach, a jak wykazano m.in. na przykładzie amfetaminy, wpływ substancji psychoaktywnych może zależeć od wyjściowego poziomu impulsywności.

Prace nad wpływem neuroleptyków na poziom impulsywności wykazały, że leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji silniej niż klasyczne neuroleptyki redukują ilość zachowań agresywnych. Działanie przeciwagresywne i antysuicydalne neuroleptyków atypowych tłumaczy się ich wpływem na układ serotonergiczny, a konkretnie blokowaniem receptorów 5-HT<sub>2A</sub> [97]. W dotychczasowych badaniach wykazano pozytywny wpływ kwetiapiny i klopazyny [97], oraz risperidonu [103], choć w ostatnim przypadku działanie to wiąże się raczej z ogólnie sedatywnym profilem substancji.

W pracach na niewielkiej grupie badanych uczestników wykazano ponadto, że leki adrenergiczne (propranolol, pindolol) mogą zmniejszać częstość impulsywnych zachowań agresywnych u osób z organicznym uszkodzeniem OUN [104]. W licznych pracach udowodniono pozytywne działanie psychostymulantów, które redukowały poziom impulsywności u osób z ADHD [1]. W innych pracach opisywano po psychostymulantach poprawę w zakresie koncentracji uwagi, ale nie w zakresie impulsywności [1].

## PODSUMOWANIE

Należy stwierdzić, że niewiele jest pewnych informacji dotyczących możliwości farmakologicznego oddziaływania na poziom impulsywności. W nielicznych badaniach, prowadzonych często na zdrowych ochotnikach, odnoszono się przede wszystkim do zachowań agresywnych, a nie do impulsywności *per se*. Farmakologiczne modyfikowanie nasilenia tej cechy wydaje się niezwykle trudne ze względu na stopień skomplikowania mechanizmów regulujących poziom impulsywności. Mamy tutaj bowiem do czynienia z siecią wzajemnie na siebie wpływających układów neuroprzekąźnikowych, które w zależności od lokalizacji ośrodka w OUN, rodzaju receptora oraz aktualnego poziomu aktywności danego układu mogą w różny sposób wpływać na poziom impulsywności. Wydaje się, że za różne aspekty impulsywności odpowiadają różne ośrodki oraz układy neuroprzekąźnikowe, co czyni farmakoterapię impulsywności zadaniem jeszcze trudniejszym. Warto jednakże podkreślić, że możliwość wpływania na nasilenie tej cechy byłaby z punktu widzenia praktyki klinicznej niezwykle istotna. Efektywne obniżanie poziomu impulsywności mogłoby wpłynąć na poprawę wyników terapii uzależnień od substancji psychoaktywnych i przyczynić się do zmniejszenia ilości zachowań agresywnych, oraz prób samobójczych. Szansę lepszego zrozumienia podłoża neurobiologicznego impulsywności otworzyły badania funkcjonalnych polimorfizmów genetycznych, które w bardziej bezpośredni sposób odzwierciedlają wyjściowy poziom aktywności układów neuroprzekąźnikowych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*. 2001; 158 (11): 1783–93.
2. Arce E, Santisteban C. Impulsivity: a review. *Psicothema*. 2006; 18 (2): 213–20.
3. Evenden J. Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacol*. 1999; 13 (2): 180–92.
4. Kolb B. Functions of the frontal cortex of the rat: a comparative review. *Brain Res*. 1984; 320 (1): 65–98.
5. Miller L. Cognitive risk-taking after frontal or temporal lobectomy-I. The synthesis of fragmented visual information. *Neuropsychologia*. 1985; 23 (3): 359–69.
6. Miller L, Milner B. Cognitive risk-taking after frontal or temporal lobectomy-II. The synthesis of phonemic and semantic information. *Neuropsychologia*. 1985; 23 (3): 371–9.
7. Miller LA. Impulsivity, risk-taking, and the ability to synthesize fragmented information after frontal lobectomy. *Neuropsychologia*. 1992; 30 (1): 69–79.

8. Owen AM, Downes JJ, Sahakian BJ, Polkey CE, Robbins TW. Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*. 1990; 28 (10): 1021–34.
9. Morris RG, Ahmed S, Syed GM, Toone BK. Neural correlates of planning ability: frontal lobe activation during the Tower of London test. *Neuropsychologia*. 1993; 31 (12): 1367–78.
10. Berlin HA, Rolls ET, Kischka U. Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain*. 2004; 127 (5): 1108–26.
11. Bechara A. The neurology of social cognition. *Brain*. 2002; 125 (8): 1673–5.
12. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2000; 10 (3): 295–307.
13. Winstanley CA, Eagle DM, Robbins TW. Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies. *Clin Psychol Rev*. 2006; 26 (4): 379–95.
14. Pattij T, Vanderschuren LJ. The neuropharmacology of impulsive behaviour. *Trends Pharmacol Sci*. 2008; 29 (4): 192–9.
15. Congdon E, Canli T. A neurogenetic approach to impulsivity. *J Pers*. 2008; 76 (6): 1447–84.
16. Dobaczewska H. Anatomia Ośrodkowego Układu Nerwowego. Warszawa: Akademia Medyczna w Warszawie; 1998. s. 82–5.
17. Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disord*. 2004; 6 (3): 204–12.
18. Aron AR, Poldrack RA. Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci*. 2006; 26 (9): 2424–33.
19. Moeller FG, Hasan KM, Steinberg JL, Kramer LA, Dougherty DM, Santos RM, Valdes I, Swann AC, Barratt ES, Narayana PA. Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30 (3): 610–7.
20. Liston C, Watts R, Tottenham N, Davidson MC, Niogi S, Ulug AM, Casey BJ. Frontostriatal microstructure modulates efficient recruitment of cognitive control. *Cereb Cortex*. 2006; 16 (4): 553–60.
21. Antonucci AS, Gansler DA, Tan S, Bhadelia R, Patz S, Fulwiler C. Orbitofrontal correlates of aggression and impulsivity in psychiatric patients. *Psychiatry Res*. 2006; 147 (2–3): 213–20.
22. Carmona S, Vilarroya O, Bielsa A, Tremols V, Soliva JC, Rovira M. Global and regional gray matter reductions in ADHD: A voxelbased morphometric study. *Neuroscience Letters*. 2005; 389 (2): 88–93.
23. Casey BJ, Trainor RJ, Orendi JL, Schubert AB, Nystrom LE, Giedd, JNA. developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a Go-No-Go task. *Journal of Cognitive Neuroscience Letters*. 1997; 9 (6): 835–47.
24. Hazlett EA, New AS, Newmark R, Haznedar MM, Lo JN, Speiser LJ, Chen AD, Mitropoulou V, Minzenberg M, Siever LJ, Buchsbaum MS. Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 58 (8): 614–23.
25. Monterosso J, Ainslie G. Beyond discounting: possible experimental models of impulse control. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999; 146 (4): 339–47.
26. Soubrie P. Reconciling the role of central serotonin neurones in human and animal behaviour. *Behav Brain Sci*. 1986; 9: 319–64.
27. Fletcher PJ. Effects of combined or separate 5,7-dihydroxytryptamine lesions of the dorsal and median raphe nuclei on responding maintained by a DRL 20s schedule of food reinforcement. *Brain Res*. 1995; 675 (1–2): 45–54.
28. Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*. 1976; 33 (10): 1193–7.
29. Lester D. The concentration of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of suicidal individuals: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*. 1995; 28 (2): 45–50.
30. Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci*. 1983; 33 (26): 2609–14.
31. Linnoila M, Virkkunen M, George T, Higley D. Impulse control disorders. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993; 8 (supplement 1): 53–6.
32. Mehlman PT, Higley JD, Faucher I, Lilly AA, Taub DM, Vickers J, Suomi SJ, Linnoila M. Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in nonhuman primates. *Am J Psychiatry*. 1994; 151 (10): 1485–91.
33. Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46 (7): 587–99.
34. Siever LJ, Buchsbaum MS, New AS, Spiegel-Cohen J, Wei T, Hazlett EA, Sevin E, Nunn M, Mitropoulou V. d,l-fenfluramine response in impulsive personality disorder assessed with [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20 (5): 413–23.
35. Correa H, Duval F, Mokrani M, Bailey P, Tremeau F, Staner L, Diep TS, Hode Y, Crocq MA, Macher JP. Prolactin response to D-fenfluramine and suicidal behavior in depressed patients. *Psychiatry Res*. 2000; 93 (3): 189–99.
36. Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, Goodwin FK. Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry*. 1982; 139 (6): 741–6.
37. Crean J, Richards JB, de Wit H. Effect of tryptophan depletion on impulsive behavior in men with or without a family history of alcoholism. *Behav Brain Res*. 2002; 136 (2): 349–57.
38. Walderhaug E, Lunde H, Nordvik JE, Landro NI, Refsum H, Magnusson A. Lowering of serotonin by rapid tryptophan depletion increases impulsiveness in normal individuals. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002; 164 (4): 385–91.
39. Engstrom G, Alling C, Gustavsson P, Orelund L, Traskman-Bendz L. The Marke-Nyman Temperament (MNT) Scale in relationship with monoamine metabolism and corticosteroid measures in suicide attempters. *Arch Suicide Res*. 1996; 2: 145–59.
40. Nordstrom P, Gustavsson P, Edman G, Asberg M. Temperamental vulnerability and suicide risk after attempted suicide. *Suicide Life Threat Behav*. 1996; 26 (4): 380–94.
41. Winstanley CA, Dalley JW, Theobald DE, Robbins TW. Fractionating impulsivity: contrasting effects of central 5-HT depletion on different measures of impulsive behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29 (7): 1331–43.
42. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005; 57 (11): 1313–23.
43. van den Bergh FS, Bloemarts E, Groenink L, Olivier B, Oosting RS. Delay aversion: effects of 7-OH-DPAT, 5-HT1A/1B-receptor stimulation and D-cycloserine. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006; 85 (4): 736–43.
44. Fletcher PJ, Tampakeras M, Sinyard J, Higgins GA. Opposing effects of 5-HT(2A) and 5-HT(2C) receptor antagonists in the rat and mouse on premature responding in the five-choice serial reaction time test. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 195 (2): 223–34.
45. Higgins GA, Enderlin M, Haman M, Fletcher PJ. The 5-HT2A receptor antagonist M100,907 attenuates motor and «impulsive-type» behaviours produced by NMDA receptor antagonism. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 170 (3): 309–19.

46. Passetti F, Dalley JW, Robbins TW. Double dissociation of serotonergic and dopaminergic mechanisms on attentional performance using a rodent five-choice reaction time task. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 165 (2): 136–45.
47. Winstanley CA, Chudasama Y, Dalley JW, Theobald DE, Glennon JC, Robbins TW. Intra-prefrontal 8-OH-DPAT and M100907 improve visuospatial attention and decrease impulsivity on the five-choice serial reaction time task in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 167 (3): 304–14.
48. Turecki G, Briere R, Dewar K, Antonetti T, Lesage AD, Seguin M, Chawky N, Vanier C, Alda M, Joobler R, Benkelfat C, Rouleau GA. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiatry*. 1999; 156 (9): 1456–8.
49. Kamali M, Oquendo MA, Mann JJ. Understanding the neurobiology of suicidal behavior. *Depress Anxiety*. 2001; 14 (3): 164–76.
50. Audenaert K, Peremans K, Goethals I, van Heeringen C. Functional imaging, serotonin and the suicidal brain. *Acta Neurol Belg*. 2006; 106 (3): 125–31.
51. Evenden JL. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999; 146 (4): 348–61.
52. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and „limbic” functions. *Prog Brain Res*. 1990; 85: 119–46.
53. Parkinson JA, Robbins TW, Everitt BJ. Selective excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core and shell differentially affect aversive Pavlovian conditioning to discrete and contextual cues. *Psychobiology*. 1999; 27: 256–66.
54. Cardinal RN, Parkinson JA, Lachenal G, Halkerston KM, Rudarakanchana N, Hall J, Morrison CH, Howes SR, Robbins TW, Everitt BJ. Effects of selective excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core, anterior cingulate cortex, and central nucleus of the amygdala on autoshaping performance in rats. *Behav Neurosci*. 2002; 116 (4): 553–67.
55. Cardinal RN, Pennicott DR, Sugathapala CL, Robbins TW, Everitt BJ. Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science*. 2001; 292 (5526): 2499–501.
56. Carey MP, Diwald LM, Esposito FJ, Pellicano MP, Gironi Carnevale UA, Sergeant JA, Papa M, Sadile AG. Differential distribution, affinity and plasticity of dopamine D-1 and D-2 receptors in the target sites of the mesolimbic system in an animal model of ADHD. *Behav Brain Res*. 1998; 94 (1): 173–85.
57. Papa M, Diwald L, Carey MP, Esposito FJ, Gironi Carnevale UA, Sadile AG. A rostro-caudal dissociation in the dorsal and ventral striatum of the juvenile SHR suggests an anterior hypo- and a posterior hyperfunctioning mesocorticolimbic system. *Behav Brain Res*. 2002; 130 (1–2): 171–9.
58. de Wit H, Enggasser JL, Richards JB. Acute administration of d-amphetamine decreases impulsivity in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27 (5): 813–25.
59. Eagle DM, Tuft MR, Goodchild HL, Robbins TW. Differential effects of modafinil and methylphenidate on stop-signal reaction time task performance in the rat, and interactions with the dopamine receptor antagonist cis-flupenthixol. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 192 (2): 193–206.
60. Robbins TW. The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002; 163: 362–80.
61. Barbelivien A, Billy E, Lazarus C, Kelche C, Majchrzak M. Rats with different profiles of impulsive choice behavior exhibit differences in responses to caffeine and d-amphetamine and in medial prefrontal cortex 5-HT utilization. *Behav Brain Res*. 2008; 187 (2): 273–83.
62. van Gaalen MM, van Koten R, Schoffelmeer AN, Vanderschuren LJ. Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making. *Biol Psychiatry*. 2006; 60 (1): 66–73.
63. Isles AR, Humby T, Wilkinson LS. Measuring impulsivity in mice using a novel operant delayed reinforcement task: effects of behavioural manipulations and d-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 170 (4): 376–82.
64. Wade TR, de Wit H, Richards JB. Effects of dopaminergic drugs on delayed reward as a measure of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000; 150 (1): 90–101.
65. Solanto M. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res*. 1998; 94: 127–52.
66. Kuczenski R, Segal DS. Hippocampus norepinephrine, caudate dopamine and serotonin, and behavioral responses to the stereoisomers of amphetamine and methamphetamine. *J Neurosci*. 1995; 15: 1306–17.
67. Kuczenski R SD, Leith NJ, Applegate CD. Effects of amphetamine, methylphenidate, and apomorphine on regional brain serotonin and 5-hydroxyindole acetic acid. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987; 93: 329–35.
68. Balcioğlu A ZK, Tarazi FI. Dopamine depletion abolishes apomorphine- and amphetamine-induced increases in extracellular serotonin levels in the striatum of conscious rats: a microdialysis study. *Neuroscience*. 2003; 119: 1045–53.
69. Winstanley CA, Dalley JW, Theobald DE, Robbins TW. Global 5-HT depletion attenuates the ability of amphetamine to decrease impulsive choice on a delay-discounting task in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 170 (3): 320–31.
70. Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*. 1999; 283 (5400): 397–401.
71. Winstanley CA, Theobald DE, Dalley JW, Robbins TW. Interactions between serotonin and dopamine in the control of impulsive choice in rats: therapeutic implications for impulse control disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30 (4): 669–82.
72. Harrison AA, Everitt BJ, Robbins TW. Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance: interactions with dopaminergic mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997; 133 (4): 329–42.
73. Milstein JA, Lehmann O, Theobald DE, Dalley JW, Robbins TW. Selective depletion of cortical noradrenaline by anti-dopamine beta-hydroxylase-saporin impairs attentional function and enhances the effects of guanfacine in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 190 (1): 51–63.
74. Chamberlain SR, Muller U, Blackwell AD, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans. *Science*. 2006; 311 (5762): 861–3.
75. Overtom CC, Verbaten MN, Kemner C, Kenemans JL, van Engeland H, Buitelaar JK, van der Molen MW, van der Gugten J, Westenberg H, Maes RA, Koelega HS. Effects of methylphenidate, desipramine, and L-dopa on attention and inhibition in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res*. 2003; 145 (1–2): 7–15.
76. Chamberlain SR, Sahakian BJ. The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatry*. 2007; 20 (3): 255–61.
77. Grottick AJ, Higgins GA. Effect of subtype selective nicotinic compounds on attention as assessed by the five-choice serial reaction time task. *Behav Brain Res*. 2000; 117 (1–2): 197–208.
78. Sanger D. NMDA antagonists disrupt timing behaviour in rats. *Behav Pharmacol*. 1992; 3: 593–600.
79. Stephens DN, Cole BJ. AMPA antagonists differ from NMDA antagonists in their effects on operant DRL and delayed matching to position tasks. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996; 126 (3): 249–59.
80. Maurel-Remy S, Bervoets K, Millan MJ. Blockade of phenylcyclidine-induced hyperlocomotion by clozapine and MDL



- 100,907 in rats reflects antagonism of 5-HT<sub>2A</sub> receptors. *Eur J Pharmacol.* 1995; 280 (2): R9–11.
81. Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Joly F, Bervoets K, Rivet J, Newman-Tancredi A, Audinot V, Maurel S. Contrasting mechanisms of action and sensitivity to antipsychotics of phen-cyclidine versus amphetamine: importance of nucleus accumbens 5-HT<sub>2A</sub> sites for PCP-induced locomotion in the rat. *Eur J Neurosci.* 1999; 11 (12): 4419–32.
82. Dietch JT, Jennings RK. Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. *J Clin Psychiatry.* 1988; 49 (5): 184–8.
83. Soderpalm B, Svensson AI. Naloxone reverses disinhibitory/aggressive behavior in 5,7-DHT-lesioned rats; involvement of GABA(A) receptor blockade? *Neuropharmacology.* 1999; 38 (12): 1851–9.
84. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988; 45 (2): 111–9.
85. Le AD, Funk D, Harding S, Juzysch W, Li Z, Fletcher PJ. Intra-median raphe nucleus (MRN) infusions of muscimol, a GABA-A receptor agonist, reinstate alcohol seeking in rats: role of impulsivity and reward. *Psychopharmacology (Berl).* 2008; 195 (4): 605–15.
86. Brady KT, Myrick H, McElroy S. The relationship between substance use disorders, impulse control disorders, and pathological aggression. *Am J Addict.* 1998; 7 (3): 221–30.
87. Gentry JR, Hill C, Malcolm R. New anticonvulsants: a review of applications for the management of substance abuse disorders. *Ann Clin Psychiatry.* 2002; 14 (4): 233–45.
88. Johnson BA. An overview of the development of medications including novel anticonvulsants for the treatment of alcohol dependence. *Expert Opin Pharmacother.* 2004; 5 (9): 1943–55.
89. Myrick H, Brady KT. The use of divalproex in the treatment of addictive disorders. *Psychopharmacol Bull.* 2003; 37 (supplement 2): 89–97.
90. Kavoussi RJ, Liu J, Coccaro EF. An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression. *J Clin Psychiatry.* 1994; 55 (4): 137–41.
91. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 1997; 54 (12): 1081–8.
92. McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Volkmar FR, Heninger GR, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1996; 53 (11): 1001–8.
93. Vartiainen H, Tiihonen J, Putkonen A, Koponen H, Virkkunen M, Hakola P, Lehto H. Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1995; 91 (5): 348–51.
94. Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, Cater J, Campbell M. A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57 (7): 649–54.
95. Sheard MH, Marini JL, Bridges CI, Wagner E. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry.* 1976; 133 (12): 1409–13.
96. Campbell M, Adams PB, Small AM, Kafantaris V, Silva RR, Shell J, Perry R, Overall JE. Lithium in hospitalized aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995; 34 (4): 445–53.
97. Rzewuska M. Impulsywność a samobójstwa. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii.* 2005; 2: 131–42.
98. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, Irvine C. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry.* 1998; 155 (1): 54–61.
99. Donovan SJ, Stewart JW, Nunes EV, Quitkin FM, Parides M, Daniel W, Susser E, Klein DF. Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double-blind, placebo-controlled crossover design. *Am J Psychiatry.* 2000; 157 (5): 818–20.
100. Cueva JE, Overall JE, Small AM, Armenteros JL, Perry R, Campbell M. Carbamazepine in aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996; 35 (4): 480–90.
101. Chamberlain SR, Muller, U., Deakin, JB. Lack of deleterious effects of buspirone on cognition in healthy male volunteers. *J Psychopharmacol.* 2006; 18.
102. Clark L, Roiser, J, Cools R., Stop signal response inhibition is not modulated by tryptophan depletion or serotonin transporter polymorphism in healthy volunteers: implications for the 5HT theory of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl).* 2005; 182: 570–8.
103. Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *Psychiatr Clin North Am.* 1997; 20: 427–51.
104. Greendyke RM, Kanter DR. Therapeutic effects of pindolol on behavioral disturbances associated with organic brain disease: a double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 1986; 47 (8): 423–6.

Wpłynęło: 20.05.2009. Zrecenzowano: 29.05.2009. Przyjęto: 23.06.2009.

Adres do korespondencji: Prof. nadzw. dr hab. n. med. Marcin Wojnar, Katedra i Klinika Psychiatryczna WUM, ul. Nowowiejska 27, 00-665 Warszawa; e-mail: marcin.wojnar@wum.edu.pl