

NÄR UTLÖSER ALKOHOL VÅLD?

”Emotionell blindhet” och impulsivitet viktiga länkar

Forskningsrön kastar nytt ljus över sambandet mellan alkoholmissbruk och våld. Hos predisponerade individer kan avvikande serotonin-signaler i frontala cortex sannolikt leda till både utveckling av beroendestillstånd och impulsiv aggressivitet. Sårbarheten är till stor del genetiskt bestämd och initierar en självförstärkande cirkel av missbruk och våldsbrottslighet. Sedan cirkeln väl etablerats är den mycket svår att bryta.

Förutom generell alkohol- och drogpolitik bör åtgärder inriktas på att tidigt identifiera sådana högriskindivider och utveckla strategier för att motverka utvecklingen av beroende och våldsutövning.

Det finns ett starkt statistiskt samband mellan brottslig våldsutövning och användning av droger. Enligt en vanligt förekommande uppfattning är användning av narkotiska preparat av störst betydelse i detta sammanhang. Det finns också narkotiska preparat som i viss mån kan knytas till våldsutövning, t ex centralstimulantia av typen amfetamin och kokain samt vissa hallucinogener, som exempelvis fencyklidin. Emellertid är klassiska narkotika, som heroin, snarast dämpande. Den brottslighet som deras användning främst förknippas med är av ett annat slag, och bara indirekt kopplad till narkomanin. Denna brottslighet domineras av stölder, inbrott, rån och prostitution, och sammanhänger snarare med behovet av att ekonomiskt tillgodose drogeroendet än med några fysiologiska effekter av drogerna.

Den kvantitativt helt dominerande

Författare

MARKUS HEILIG

docent, överläkare, Magnus Huss klinik, Karolinska sjukhuset, Stockholm.



Arg ung man inom rhesusfamiljen? Genetiskt betingad benägenhet för våld har studerats även hos apor. Bilden har ställts till förfogande av professor Markku Linnoila.

drogen när det gäller våldsbrott är alkohol. Denna framställning fokuserar därför helt på sambandet mellan alkohol och våld. Avslutningsvis kommer slutsatserna dock att generaliseras till användning av en del andra beroendemedel.

Starkt samband alkohol-våld

Statistiska analyser visar samstämmigt ett starkt samband mellan flertalet typer av våldsbrott och alkoholanvändning [1]. Detta illustreras t ex i finska studier av faktorer associerade med förövande av mord eller dråp. Materialet är unikt, då man i Finland under senare decennier kunnat klara upp ca 97 procent av brotten i dessa kategorier, och noggrant undersökt förövarna inom rättspsykiatri. Detta kan jämföras med USA, där över en tredjedel av brotten i dessa kategorier förblir ouppklarade, vilket kraftigt nedsätter validiteten i undersökningar därifrån.

I det finska materialet [2] var alkoholism omkring elva respektive 40 gånger överrepresenterad hos män respektive kvinnor dömda för mord eller dråp, jämfört med den köns- och ålderskorrigerade förekomsten i normalbefolkningen. I en 13-årsuppföljning av per-

soner som recidiverat med mord eller dråp dominerar alkoholism ännu mer [3].

Bland psykiatriska diagnoser är endast två tillnärmelsevis lika starkt knutna till mord eller dråp. En är schizofreni, en kvantitativt mycket mindre grupp där våldsutövningen är av speciellt (ofta bisartt, till synes obegripligt) slag. Den andra är antisocial personlighetsstörning, ett tillstånd starkt relaterat till alkoholism, och till vilket jag återkommer senare.

Statistiska data är således ytterst övertygande när det gäller associationen alkohol-brottsligt våld. Experimentella studier av direkta alkoholeffekter på aggressivitet hos människa är dock kraftigt begränsade, bl a av etiska hänsyn. Vissa författare har vid genomgång av tillgängligt material dragit slutsatsen att alkoholintag »faktiskt orsakar aggression» hos människa. Som mekanism har man diskuterat minskade hämningar (disinhibition), allmän stimulering (ökad arousal-effekt) och sociala förväntningar [4].

Vid försök till en analys av möjliga mekanismer möter man emellertid flera svårbemästrade paradoxer. Medan flertalet våldsbrott är associerade med al-

koholism, är alkoholintag hos det överväldigande flertalet användare ej associerat med våldsbrott, eller ens med förhöjd aggressivitet. I god överensstämmelse härmed visar djurexperimentella studier inte heller förhöjd aggressivitet efter alkoholstillförsel till »normala», oselektade djur. I själva verket är de farmakodynamiska effekterna av alkohol, i gruppmedelvärden, precis de motsatta: alkohol har oftast en dämpande effekt på centrala nervsystemet (CNS) och på flertalet beteenden, inklusive aggressivitet. Detta har fått andra ledande forskare att konkludera att alkohol inte är en potent aggressionsstimulerande drog [5-7].

Man måste därför erinra sig att den slående statistiska associationen mellan alkohol och våldsbrott kan avspegla åtminstone tre typer av samband:

1. Att alkohol orsakar våldshandlingar;
2. Att deltagande i våldshandlingar eller därtill nära relaterade aktiviteter (t ex att leva i miljöer där våld är frekvent) orsakar alkoholmissbruk eller alkoholberoende;
3. Att såväl alkoholism som våldsbrottslighet avspeglar någon tredje, ej direkt uppenbar faktor.

Arten av det samband som råder kan ej fås fram av deskriptiva undersökningar. För att klargöra dessa komplexa samband är det därför av värde att betrakta aggressivitetens etologi och neurobiologi.

Alkohol förstärker inte normal aggressivitet

Aggressivitet är en normal del av beteendepertoaren hos flertalet däggdjursarter. För att förstå drogeffekter på detta beteende, identifiera när beteendet går utanför artens normala repertoar och förstå den bakomliggande neurobiologin måste fenomenet studeras utifrån en etologisk förståelse av dess funktion hos den art det gäller. Aggressivitet mellan arter, t ex predatorisk aggression hos rovdjur som river bytte, är kvalitativt annorlunda än våld inom arten, och tycks ha ett helt annorlunda neurobiologiskt underlag.

Aggressivitet förekommer å andra sidan regelmässigt även inom arter, både mellan grupper och mellan individer inom samma grupp, t ex när det gäller etablerande och upprätthållande av revir (mellan grupper) eller av sociala hierarkier (inom gruppen). I takt med att dessa funktioner har blivit alltmer sofistikerade under evolutionens lopp har också deras neurobiologiska kontroll utvecklats mot allt större flexibilitet, varför studier av icke däggdjursarter är av begränsat intresse.

Under det senaste decenniet har etologiska studier genererat en betydande

kunskap om hur artspecifik aggressivitet påverkas av alkohol. Tillgång till modern video- och datorbaserad metodik har möjliggjort en analys av revirförsvaret hos mus och råtta. En modell som använts är råttanar på vars revir man introducerar en annan hane. Aggressiviteten är härvid inte ett slumpmässigt beteende. Den följer (hos »herren på täppan») en i tiden mycket specifik sekvens: förföljelse–hot–angrepp–uppvisande av aggressiv hållning, åtföljd av underkastelse hos inkräktaren. Dessa episoder förekommer i »bursts», korta intensiva episoder av aggressivitet, åtskilda av avvaktande latensperioder.

Kännedomen om denna sekvens har gjort det möjligt att kvantitativt studera effekterna av alkohol och andra droger specifikt på de enskilda ingående komponenterna. I enlighet med vad som redan påpekats har alkohol alltså inte några aggressivetsförstärkande effekter, sett över grupper av djur. Emellertid finns det stora och konsekventa skillnader individer emellan när det gäller effekterna [7].

Kan öka aggressivitet hos predisponerade individer

Avsaknaden av signifikanta alkoholeffekter i studierna ovan beror på att drogen hos ca 70 procent av individerna snarast hämmar aggressivitet. Hos de återstående 30 procenten ser man däremot en kraftig ökning av aggression. Hos dessa individer är dessutom typen av effekt intressant. Vanligen förekommande teorier om alkoholens hämmande effekter skulle förutsäga en förkortning av latensperioderna mellan aggressiva utbrott. Detta är dock inte vad som sker. I stället ses en mycket kraftig ökning av antalet aggressiva beteenden per episod, medan latensperiodernas längd förblir opåverkad.

Det är också intressant att lugnande medel som bensodiazepiner hos de individer som uppvisar »alcohol heightened aggression» har en effekt identisk med alkoholens. Detta överensstämmer med kliniska observationer av bensodiazepineffekter hos vissa patienter, effekter som tidigare varit svåra att förstå i ljuset av bensodiazepinernas generell hämmande verkan [7].

Den väsentliga slutsatsen av dessa studier är att alkohol inte generellt ökar aggressivitet, men att den kan göra det hos predisponerade individer. De predisponerande faktorerna hos just råtta och mus är ännu ej kända, även om vissa neurokemiska system utpekats: GABA-systemet är sannolikt involverat. Möss med hög respektive låg aggressivitet till följd av alkohol har olika bensodiazepinbindning i hjärnbarken, olika kloridflöde i samband med

GABA-receptorstimulering och olika känslighet för bensodiazepiner [8].

Vid sökandet efter viktiga faktorer måste man dock beakta de stora artskillnader som sannolikt påverkar potentiellt intressanta sårbarhetsvariabler. T ex är sociala strukturer hos gnagare alltför olika dem hos människan. Studier av sub-humana primater, som har presenterats nyligen, pekar emellertid i en intressant riktning.

De smarta individerna når toppen

När vi betraktar primater – med oss själva i yttersta förlängningen – tillkommer en grad av sofistikerad i den sociala organisationen som knappast återfinns hos andra djurarter. Under stabila förhållanden mellan respektive inom grupper får overt aggressivitet en allt mindre betydelse för att tillförsäkra en individ framgång t ex vad gäller att få reproducera sig. Det som i stället blir mer väsentligt är sociala färdigheter, dvs förmåga att sluta lyckosamma allianser, förmåga att tyda andra individers signaler, förmåga att luras. Det är en myt att det är de våldsamma aporna som hamnar i toppen av den sociala hierarkin. Istället är det snarast de smarta individerna som kommer dit, och får andra att slåss åt dem [9, 10].

Mot denna bakgrund kan vår frågeställning omformuleras på följande sätt: Finns det ett samband mellan å ena sidan alkohol, och å den andra en oförmåga att kontrollera aggressiva impulser så att dessas beteendemässiga uttryck faller inom ramen för det inom gruppen socialt acceptabla? En rad fynd från såväl humana som sub-humana primatstudier antyder att så är fallet.

Våldsbrott är per definition exempel på aggressivitet som överträder gruppens sociala normer, och har alltså hos människa förknippats med alkoholism. Emellertid är alkoholism en heterogen diagnos. Bland ett flertal föreslagna indelningar finns en som (trots ofta förekommande kritik) ursprungligen är mycket väl underbyggd av en stor adoptionsstudie, och som gång på gång väsentligen replikerats, även om andra etiketter ibland använts [11-17].

Enligt denna indelning finns:

Typ I-alkoholism, som karakteriseras av sen debut (efter 25 års ålder), låg grad av ärflighet och en personlighet präglad av ängslighet;

Typ II-alkoholism, med tidig debut (före 25 års ålder), antisociala personlighetsdrag, impulsivitet, blandmissbruk och ett tungt inslag av ärflighet (på faderns sida).

Ett återkommande fynd knyter samman typ II-alkoholister, individer med antisocial personlighetsstörning och våldsverkande alkoholister: Alla dessa har i en lång rad studier visats ha tecken

på nedsatt funktion i hjärnans serotonintransmission, bl a mätt som halt av serotoninnedbrytningsprodukten 5-HIAA i ryggmärgsvätska (CSF). Det har därför föreslagits att våldsvärkande alkoholister sannolikt helt enkelt utgör en extrem undergrupp av typ II-alkoholister [18-20]. Denna hypotes stöds av en rad experimentella studier på lägre primater, studier som också ger inblick i de sannolika orsakssambanden.

Arga, unga män – bland rhesusapor

På senare år har ett flertal studier publicerats från en koloni om ca 4 500 rhesusapor på Morgan Island utanför South Carolina i USA. Alla individer i denna koloni fångas in tre till fyra gånger per år för rutinundersökning. I samband med en sådan undersökning togs prov på ryggmärgsvätska hos ett antal unga hanar. Parallellt skattades beteendet av vana observatörer som var ovetande om de biokemiska analysernas resultat. Man såg en stark korrelation mellan lågt 5-HIAA i ryggmärgsvätska och olika mått på aggressivitet (skador och ärrbildningar, beteende i samband med infångandet) [21].

I nästa fas försågs aporna med radiosändare, släpptes tillbaka till sina sociala grupper och observerades i full frihet under tre månaders tid. Man skattade därvid inte bara förekomst av överdriven aggressivitet, utan också de enskilda individernas benägenhet för risktagande (mätt som potentiellt farliga långa hopp i trädens grenverk, minst sju meter upp i luften). Ett intressant samband framkom: en stark benägenhet för risktagande var tydligt kopplad till överdriven aggressivitet. Båda dessa egenskaper var i sin tur starkt negativt korrelerade med 5-HIAA-nivåerna i cerebrospinalvätska [22].

I studier på rhesusapor under laboratoriebetingelser har man kunnat visa att det är just individer med lågt 5-HIAA i kombination med förhöjd impulsivitet och aggressivitet som konsumerar störst mängder alkohol när de ges ett fritt val mellan vatten och alkohollösning [23, 24].

Det finns ännu en intressant parallell mellan dessa rhesusindivider och män som utvecklar alkoholberoende. I en långtidsuppföljning av en högriskgrupp – söner till alkoholberoende män – har man funnit att spontan tolerans för alkoholens sedativa och ataktiska effekter vid ingången i studien (20 års ålder; inget missbruk) med hög sannolikhet predicerade senare utveckling av alkoholberoende [25].

Sedativa effekter av alkohol är huvudsakligen medierade via potentiering av GABA-A-receptorberoende kloridjonflöde. Det är därför intressant att för-

höjd spontan tolerans har rapporterats hos impulsivt aggressiva rhesushanar för pentobarbital och isofluran, två medel som också verkar genom modulering av GABA-A-receptorer [26].

Tolkning av sambandet 5-HIAA-alkohol-aggressivitet

Likheterna mellan impulsivt aggressiva alkoholister och liknande beteendekonstellationer hos lägre primater ger en unik möjlighet att närma sig några väsentliga frågor som kan underlätta förståelsen av interaktioner mellan alkohol och aggressivitet:

1. *Är den avvikande serotoninerga transmissionen ett resultat av, en orsak till eller ett avlägsat korrelerat till alkoholanvändningen?* Eftersom 5-HIAA-avvikelsen i apstudier finns hos impulsiva, aggressiva individer även om dessa aldrig exponerats för alkohol [22] är det osannolikt att avvikelsen hos människor är sekundär till alkoholanvändning.

Vidare finns indikationer på att det rör sig om en faktor som är kausalt relaterad till beteendet: farmakologiska manipulationer av serotoninerg transmission påverkar aggressivitet och social funktion i grupp på ett sätt förenligt med en kausal roll [10], och benägenhet att inta alkohol samvarierar omvänt med ursprungliga mått på serotoninerg funktion [23, 24].

2. *Vilka kända faktorer finns som bestämmer 5-HIAA-nivåerna?* Adoptionsstudier på rhesusapor har gjort det möjligt att undersöka det relativa inflyandet av arv respektive miljö på 5-HIAA-nivåerna i CSF. Strax efter födelsen förklaras över 90 procent av variansen i 5-HIAA-nivåer i CSF av ärftlighet. Intressant nog minskar denna siffra till ca 50 procent vid 3 års ålder, rhesusapans motsvarighet till puberteten. Det visar sig också att miljömanipulationer (till exempel uppväxt i grupp utan föräldrar) påverkar 5-HIAA-nivåerna i tillägg till ärftligheten.

Det är därför sannolikt att den minskande andel av variansen som med tiden förklaras av ärftlighet beror på att individerna divergerar på grund av sina specifika erfarenheter [27]. Arv, liksom erfarenheter, är viktiga. Man bör också notera potentialen för att arv och miljö samverkar på ett negativt sätt. Det är sannolikt att en individ med lågt 5-HIAA också har föräldrar med samma avvikelse och åtföljande beteendekonstellation, varvid uppväxtmiljön kommer att göra ont värre.

3. *Finns det andra intressanta korrelerat till lågt 5-HIAA-värde i ryggmärgsvätska?* Utöver impulsivitet, aggressi-

vit och alkoholintag korrelerar ett antal andra intressanta avvikelser med låga nivåer av 5-HIAA i CSF. En sådan avvikelse är sänkt benägenhet för sociala (affiliativa) beteenden inom gruppen. En annan är relaterad till det faktum att unga rhesushanar (sannolikt för att undvika inavel) kring puberteten tvingas lämna sin ursprungsflock. Denna separation sker tidigare hos individer med lågt 5-HIAA [28]. De unga hanarna måste sedan »förhandla» sig in i en ny grupp, en hård urvalsprocess där många av dem dödas.

En dramatisk skillnad i dödlighet hos dessa unga hanar ses beroende på deras 5-HIAA-värde: under fyra års observation överlevde samtliga i den översta 5-HIAA-kvartilen, medan över hälften av individerna i den lägsta kvartilen dog [29]. En aggressivitet som överskrider gruppens normer, och den beteendekonstellation som är associerad härmed, straffar sig obönhörligt, i alla fall hos lägre primater.

Vilken roll har serotoninet?

5-HIAA-nivåer i CSF är ett mycket indirekt mått på serotoninerg transmission i hjärnan. Någon detaljerad förståelse av den förmodade serotoninerga defekten hos impulsivt aggressiva individer finns ännu inte. Några observationer pekar emellertid i en mycket intressant riktning. Det finns belägg för att 5-HIAA i CSF avspeglar framför allt frontala hjärnbarkens serotoninerga funktion [30]. Såväl indelningen i typ I- och typ II-alkoholism som hypoteserna om serotoninets och frontallobernas betydelse har nyligen fått starkt stöd i studier utförda med funktionell hjärnabbildningsteknik, SPECT (single photon emission computerised tomography).

I dessa studier har man erhållit ett mått som avspeglar tätheten i dopaminrespektive serotonininnerslut i olika regioner av hjärnan. Typ I-alkoholister, således den icke-våldsamma gruppen, hade markant lägre densitet i dopamininnerslut i basala ganglier än friska frivilliga, medan aggressiva typ II-alkoholister var väsentligen normala i detta avseende [31]. Däremot sågs sänkt densitet av serotoninerga innerslut i ett parti av framloberna (ventromediala prefrontala cortex) hos typ II-alkoholisterna, medan detta mått var normalt hos typ I-individerna [J Tiihonen och medarbetare, pers medd, 1996].

Frontalloberna används bl a för att generera alternativa framtidsscenarioer, och genom att färga dessa med känslomässig laddning selektera bort uppenbart olämpliga handlingsalternativ. Det har på senare tid uppmärksamats att fysiska skador inom en kritisk del av frontalloberna, just ventromediala prefrontala cortex, leder till en »emotionell

blindhet» som får katastrofala konsekvenser för individens sociala funktion, trots i övrigt opåverkat intellekt [32-34]. Defekten orsakas sannolikt av en avbruten koppling mellan framloberna och en djupare belägen, evolutionsmässigt äldre hjärnstruktur i tinningloben, amygdala, som står för den emotionella färgningen [35-37].

Fram träder alltså bilden av en karaktäristisk konstellation, sannolikt relaterad till nedsatt serotonerg funktion i kritiska delar av frontalkortet. Hos en individ med denna konstellation kopplas inte handlingars förväntade konsekvenser – exempelvis andra gruppmedlemmars reaktioner på överträdelse av gruppnormer – till en normal antieccipitorisk eller »hypotetisk» känsla av obehag. Till följd härav sällas inte sådana handlingsalternativ bort, och normerna överskrids därför regelmässigt och obekymrat på många områden, inklusive aggressivitet och droganvändning.

En talande illustration till detta erhöles tidigt i en svensk studie. Dagen före rättegång mättes utsöndringen av stresshormoner hos ett antal individer med respektive utan antisociala personlighetsstörning. Medan en kraftig och lättbegriplig stegring sågs hos de icke-störda personerna uteblev den hos individerna med antisocial störning [38].

Att på ett normalt sätt kunna uppleva obehaget av skuld och skam och att leva sig in i andra människors känslor är två grundläggande funktioner för det som kallas samvete, vilket är nödvändigt för en framgångsrik socialisationsprocess. En närmast total störning av dessa funktioner är central hos den antisociala missbrukaren, och har sannolikt sitt neurobiologiska underlag i de avvikelser som skisserats här. Det kan noteras att en intellektuell förståelse av sammanhangen inte hjälper. Man måste ha den rätta sortens känsloupplevelse, den som på engelska målande kallas »gut feeling». Såväl de refererade hjärnskadepatienterna som de antisocialt störda missbrukarna kan ofta verbalt redogöra för en fullgod förståelse av sociala samband och ha en intention att ändra sitt handlingsmönster. Likväl fortsätter de att på ett till synes obegripligt sätt göra om samma misstag.

Varför lever antisociala egenskaper kvar?

Den impulsiva-aggressiva konstellation som beskrivits här kan vara ytterst destruktiv och interagerar med alkohol och droger på sätt som får katastrofala, ofta dödliga konsekvenser för såväl andra gruppmedlemmar som den berörda individen själv. Eftersom konstellationen tycks ha en till stor del genetiskt bestämd kärna infinner sig två frågor:

Hur kommer det sig att evolutionen inte selekterat bort denna uppsättning egenskaper? Och hur skall de hanteras i gruppen, speciellt i den grupp som utgörs av ett civiliserat mänskligt samhälle?

För gruppens framgångsrika funktion under föränderliga omständigheter fordras en stor variationsbredd avseende ett stort antal egenskaper. Detta gäller sannolikt inte minst benägenheten för risktagande. I sina mindre extremt utpräglade former kan impulsiva-aggressiva högrisktagare förstås vara till nytta för gruppen: som spanare åt apflocken, i vissa yrken hos oss. Därför bevaras egenskaperna i genpoolen. Bara ibland förekommer de i alltför extrem form, och/eller interagerar med miljön på ett så ogynnsamt sätt att socialisationsprocessen inte förmår foga in deras beteendemässiga uttryck i former som är acceptabla för gruppen. Då sker obönhörligen en bortselektion. På detta sätt hålls förekomsten av egenskaperna i ett jämviktsläge i populationen.

Man bör dock komma ihåg att det även i de unga rhesushanarnas lägsta 5-HIAA-kvartil finns nästan 50 procent av individer som överlever och etablerar sig socialt. Vi kanske borde studera hur dessa individer och deras grupper burit sig åt.

*

Professor Markku Linnoila har bidragit med kritisk läsning av manuskriptet och värdefulla ändringsförslag.

Referenser

- Eronen M, Hakola P, Tiihonen J. Mental disorders and homicidal behavior in Finland. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(6): 497-501.
- Berry MS, Smoothy R. A critical evaluation of claimed relationship between alcohol intake and aggression in infra-human animals. In: Brain PF, ed. *Alcohol and aggression*. London: Croon Helm, 1996: 84-137.
- Miczek KA, Weerts EM, DeBold JF. Alcohol, benzodiazepine-GABA_A receptor complex and aggression: ethological analysis of individual differences in rodents and primates. *J Stud Alcohol Suppl* 1993; 11: 170-9.
- Raleigh MJ, McGuire MT, Brammer GL, Pollack DB, Yuwiler A. Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. *Brain Res* 1991; 559(2): 181-90.
- Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38(8): 861-8.
- Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987; 236(4800): 410-6.
- von Knorring L, Palm U, Andersson HE. Relationship between treatment outcome and subtype of alcoholism in men. *J Stud Alcohol* 1985; 46(5): 388-91.
- Sigvardsson S, Bohman M, Cloninger CR. Replication of the Stockholm adoption study of alcoholism – confirmatory cross-

- fostering analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(8): 681-7.
- Fils-Aime ML, Eckardt MJ, George DT, Brown GL, Mefford I, Linnoila M. Early-onset alcoholics have lower cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid levels than late-onset alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(3): 211-6.
- Mehlman PT, Higley JD, Faucher I, Lilly AA, Taub DM, Vickers J et al. Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in nonhuman primates. *Am J Psychiatry* 1994; 151(10): 1485-91.
- Higley JD, Suomi SJ, Linnoila M. A non-human primate model of type II excessive alcohol consumption. I. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations and diminished social competence correlate with excessive alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20(4): 629-42.
- Higley JD, Suomi SJ, Linnoila M. A non-human primate model of type II alcoholism. 2. Diminished social competence and excessive aggression correlates with low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20(4): 643-50.
- Higley JD, Thompson WW, Champoux M, Goldman D, Hasert MF, Kraemer GW et al. Paternal and maternal genetic and environmental contributions to cerebrospinal fluid monoamine metabolites in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(8): 615-23.
- Mehlman PT, Higley JD, Faucher I, Lilly AA, Taub DM, Vickers J et al. Correlation of CSF 5-HIAA concentration with sociality and the timing of emigration in free-ranging primates. *Am J Psychiatry* 1995; 152(6): 907-13.
- Higley JD, Mehlman PT, Higley SB, Fernald B, Vickers J, Lindell SG et al. Excessive mortality in young free-ranging male nonhuman primates with low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(6): 537-43.
- Tiihonen J, Kuikka J, Bergstrom K, Hakola P, Karhu J, Ryyanen OP et al. Altered striatal dopamine re-uptake site densities in habitually violent and non-violent alcoholics. *Nature Medicine* 1995; 1(7): 654-7.
- Bechara A, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 1996; 6(2): 215-25.
- Heilig M, Koob GF, Ekman R, Britton KT. Corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y: role in emotional integration. *Trends Neurosci* 1994; 17: 80-5.

En fullständig referenslista kan erhållas från docent Markus Heilig, Magnus Huss klinik, Karolinska sjukhuset, 171 76 Stockholm.