

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/292747608>

Agresión

Chapter · April 2015

CITATIONS

0

READS

1,823

4 authors, including:



Genaro A Coria-Avila
Universidad Veracruzana

106 PUBLICATIONS 1,181 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Pedro Paredes-Ramos
Universidad Veracruzana

24 PUBLICATIONS 60 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Neurobiology of behavior [View project](#)



Pedophilia in the laboratory rat: Behavioral and Neural Aspects [View project](#)

Agresión

Genaro A. Coria Avila*
Pedro Paredes Ramos
Victor X. Díaz Estrada
Miriam B. Tecamachaltzi Silvarán

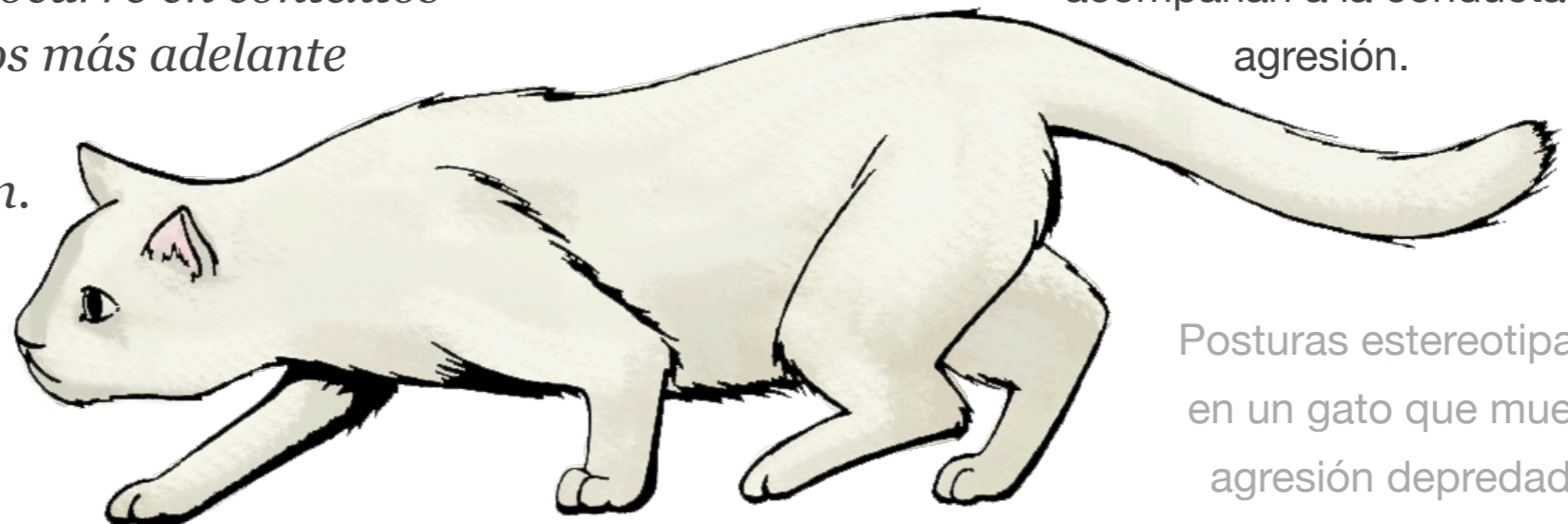
Universidad Veracruzana
Centro de Investigaciones Cerebrales
*correspondencia: gcoria@uv.mx



Agresión

Antes de hablar acerca de los diferentes tipos de agresión y su neurobiología debemos tener en mente que algunas especies han evolucionado para ser depredadores y otras para huir de ellos. Sin embargo, ambos tipos de especies necesitan en algún momento de sus vidas desplegar conductas agonistas como la agresión y la huida para lidiar con los retos que implica la cohabitación con otros miembros de su misma especie, o buscar alimento cazando a otras. Por lo tanto, la agresión o las conductas agresivas son patrones normales en el etograma de cualquier especie. La agresión debe considerarse anormal únicamente cuando ocurre en contextos inapropiados, y como veremos más adelante el contexto es esencial para clasificar los tipos de agresión.

Figura 8.1 La acción depredadora



Al igual que los animales, el ser humano tiene el potencial de desplegar conductas agresivas en situaciones que requieran de pelea, lo cual sugiere que en todas las especies deben existir circuitos neurales encargados de controlar y dirigir la agresión. Sin embargo, a diferencia de los animales, los humanos podemos tener pensamientos de ira o enojo sin que éstos sean externados a través de la conducta. Por ejemplo, el humano puede experimentar sentimientos de odio por alguien y al mismo tiempo sonreírle. Esa capacidad de enmascarar las emociones hace que el estudio en los humanos sea muy complicado. Consecuentemente, el estudio de la agresión se ha intentado llevar a cabo con modelos experimentales en animales, con lo cual se ha identificado algunos de los mecanismos neurales que acompañan a la conducta de agresión.

Posturas estereotipadas en un gato que muestra agresión depredadora.

Clasificación de la agresión

Se ha especulado que existe un sistema neural común en todos los animales que subyace a todas las formas de agresión. Se cree que si dicho neurocircuito se activa, entonces un evento agresivo puede ocurrir [1]. La agresión se ha tipificado en varias ocasiones. Por ejemplo, Moyer [2] categorizó la agresión en 1) depredadora, 2) intersexual, 3) por irritación, 4) territorial, 5) maternal e 6) instrumentalizada. Años después, Brain [3] la clasificó en 1) ataque depredador, 2) conducta de autodefensa, 3) conducta de defensa parental y 4) conflictos sociales. Ambos sistemas de clasificación se basan en circunstancias que ocurren alrededor de un evento, el blanco de la agresión y su ventaja en la adaptación a un ambiente. Más recientemente Gregg & Siegel [1] con un modelo de gatos y Vitiello et al. [4] con estudios en humanos propusieron una clasificación más “simple”, basada en dos tipos de agresión únicamente. De acuerdo con ellos la agresión puede ser únicamente de dos tipos 1) rabia defensiva o 2) ataque depredador (Tabla 8.1).

En humanos, Vitiello et al. [4] desarrollaron y validaron una escala de evaluación aplicada a adolescentes con lo cual diferenciaron claramente la llamada “agresión afectiva” (i.e. impulsiva, abierta, no planeada) de la llamada “agresión depredadora” (i.e. planeada, dirigida a hacia una meta, sin expresión obvia de emoción, escondida y sin signos de actividad nerviosa autonómica). Los autores encontraron una distribución bimodal en las evaluaciones, de tal modo que por un lado había individuos que desplegaban agresión afectiva y otros agresión depredadora. Lo interesante de los estudios más recientes es que se ha sugerido que cualquier tipo de agresión pudiera clasificarse dentro de la dicotomía de “agresión depredadora” o “rabia defensiva” únicamente por la presencia o ausencia de: 1) planeación del ataque, 2) emoción, y 3) actividad autonómica.

Tabla 8.1 Clasificación de la agresión.

Moyer (1969)	Brain (1981)	Gregg & Siegel (2001)
Depredadora	Depredadora	Agresión depredadora
Irritación Miedo Territorial Sexual Dominancia	Conflicto social	Rabia defensiva
Maternal	Defensa parental	
Instrumentalizada		

Clasificación de la agresión de acuerdo a tres autores. Es posible clasificar todos los tipos descritos por Moyer y Brain puedan clasificarse de una manera “simple” en la dicotomía de agresión depredadora (Figura 8.1) o rabia defensiva (Figura 8.2), de las cuales se conoce el neurocircuito responsable.

Figura 8.2 La rabia defensiva Posturas estereotipadas de un gato.



Agresión depredadora

Moyer [2], Brain [3] y Gregg & Siegel [1] coinciden en que un tipo de clasificación es la agresión depredadora. Muchas especies tienen la motivación natural por conseguir presas. Uno de los factores clave que distingue a la agresión depredadora es que frecuentemente se desencadena por el movimiento. En estado salvaje se observa con el movimiento de aquellas criaturas que corren o intentan escapar. En animales domésticos puede desencadenarse por el movimiento de personas corriendo, ciclistas, y carros. De hecho, algunos especulan que los instintos “dormidos” de un cazador se despiertan cuando son expuestos a estas circunstancias. La secuencia depredadora normalmente involucra conductas de buscar, acechar, perseguir, capturar, morder, matar, y comer. En algunas especies los ataques son precedidos de posturas estereotipadas que incluyen caminar apoyándose en los codos, dirigir las orejas hacia la presa y saltar súbitamente mordiendo el cuello y agitando la presa. Esto último se cree que puede causar una lesión cervical con lo que la presa queda inmóvil. En algunas especies domésticas las conductas de acecho

pueden observarse hacia niños, lo cual indica un riesgo potencial. Se cree que perros que lo hacen no fueron socializados con niños adecuadamente, lo cual los hace considerarlos presas potenciales.

La expresión de agresión depredadora en humanos puede existir cuando alguien agrede a otro con planeación, alevosía y ventaja. Es decir, formulando mentalmente un ataque antes de realizarlo, sin prevenir a la presa con algún signo de advertencia y tomándole por sorpresa. Algunos autores han considerado que los acosadores pudieran expresar un nivel sutil de agresión depredadora, comparable con el acecho [5]. Dentro de esta categoría podríamos mencionar el acoso escolar (bullying), el cual se refiere al uso repetido, intencionado y perjudicial de agresiones verbales, psicológicas, físicas o excluyentes de un estudiante para lastimar o victimizar a otro estudiante generalmente más débil que se convierte en la víctima frecuente [6]. Lo anterior ocurre cuando los maestros y padres no están presentes, lo cual requiere de planeación, acecho y captura. Los agresores (bullies) actúan de esta forma motivados por el abuso de poder y el deseo de

intimidación y dominación [7]. Diferentes estudios han evaluado los patrones de conducta de los diferentes actores de acoso escolar. Ragatz y colaboradores [8] realizaron un estudio en donde exploraron las características psicológicas y la historia de comportamiento criminal de individuos quien respectivamente fueron agresores, víctimas-agresores, víctimas o neutros (ni víctimas ni agresores) durante los últimos dos años de la preparatoria, se encontró que los agresores tuvieron valores significativamente más altos en pensamiento criminal, agresión, psicopatía y comportamientos criminales con respecto a las víctimas o a los neutros.

La agresión depredadora es planeada, dirigida hacia una meta, sin emoción aparente y sin actividad nerviosa autónoma (figura 8.1).

Agresión por irritación

Se cree que este tipo de agresión es la que ocurre provocada por hambre, sed, dolor o cualquier otra causa de frustración. En perros (y probablemente en otras

especies también) se ha organizado en dos subcategorías dependiendo de la jerarquía del perro en la manada o respecto al dueño [9]:

- **En individuos sumisos:** El animal tratará de evitar el contacto visual de la fuente de su agresión (volteando la cabeza). A veces hay temblor y dilatación de las pupilas. Si el primer episodio de agresión no detiene la fuente de irritación, entonces el perro morderá repetidamente provocando heridas. Comúnmente los perros en esta categorización escapan y se esconden después de un ataque.
- **En individuos dominantes:** No se observa claramente una fase conductual de aviso como los gruñidos y en caso de existir son en tonos poco audibles. Un perro puede tener posturas rígidas cuando se siente irritado y puede morder sin huir, continuando con gruñidos. Se cree que las agresiones hacia niños son comúnmente por irritación. Los niños mantienen el contacto visual con los perros y no identifican fácilmente el lenguaje corporal.

Muchos casos de agresión cotidiana en humanos parecen ocurrir por irritación. De hecho, cuando tenemos algún tipo de frustración es más probable que respondamos de manera irritada, incluso hacia seres queridos. En el acoso escolar, la persona que originalmente era víctima, puede volverse víctima-agresor debido a la agresión por irritación. Un estudio hecho con niños escolares mostró la relación entre el acoso escolar y algunas psicopatologías. El grupo de víctima-agresores presentó asociación estadísticamente significativa con los problemas de atención, oposicionismo y de conducta con respecto al grupo que no era ni víctima, ni agresor [7].

La agresión por irritación es impulsiva, abierta, sin planeación, y con signos de actividad autonómica que hace a los individuos perder el control de la situación. Por lo tanto, pudiera clasificarse dentro de “rabia defensiva”.

Agresión por miedo

Durante la secuencia de agresión por miedo siempre hay reacciones autonómicas como sudoración (en las especies que sudan), micción, defecación, jadeo, temblor

y dilatación de las pupilas. Cuando un animal no tiene ruta de escape entonces se puede presentar un ataque súbito combinando elementos de miedo y agresividad. La agresión es incontrolada, sin signos de aviso, lo cual resulta en lesiones graves [9].

La agresión por miedo es impulsiva, abierta, sin planear, incontrolada y con signos de actividad autonómica. Por lo tanto, pudiera clasificarse dentro de “rabia defensiva” (Figura 8.2)

Agresión por dominancia

Este tipo de agresión es muy común entre machos de varias especies. Por ejemplo los perros tienen una fase de aviso en la que muestran los dientes, hay contracción de las pupilas, y las orejas se inclinan hacia adelante. La cola (cuando hay) está erecta, el pelo erizado y el animal camina hacia el oponente en forma rígida. Cuando el conflicto no se termina con el despliegue de la fase de aviso entonces pueden ocurrir mordidas, pero en forma controlada. Se ha argumentado que estas mordidas son más bien pellizcos fuertes que no intentan producir

heridas graves, sino advertir y controlar. Después del ataque los animales se muestran bajo control. A veces lamen el lugar de la mordida y suben las patas sobre el individuo mordido. Se ha reportado que los dueños de perros así creen que el animal está pidiendo perdón. Estas conductas ocurren cuando el perro defiende la fuente de recursos.

Los humanos también somos capaces de mostrar agresión por dominancia, y probablemente esté relacionada con el resguardo de pareja. Por ejemplo, las posturas que un novio(a) celoso(a) puede desplegar en presencia de un(a) contrincante pudieran representar grados sutiles de agresividad con la que se intenta marcar los límites para advertir y controlar [9].

La agresión por dominancia tiene una meta, con actividad parcial del sistema nervioso autónomo y sin pérdida de control. Por lo tanto, pudiera clasificarse como una mezcla de agresión depredadora y rabia defensiva.

Agresión territorial y maternal

Estos tipos de agresión son similares. Los animales muestran una fase de aviso o advertencia rascando el piso con las patas posteriores y marcando con orina. Pueden dirigir al intruso persiguiéndole hacia la periferia del territorio. En casi todas las especies la agresión se desencadena fácilmente cuando se percibe a un intruso como riesgo potencial para las crías [9]. La agresión territorial y maternal tienen una meta, con actividad parcial del sistema nervioso autónomo y sin pérdida de control emocional. Por lo tanto, pudiera clasificarse como una mezcla de agresión depredadora y rabia defensiva.

Agresión instrumentalizada

Se considera agresión instrumentalizada cuando la conducta agresiva pierde su estructura [9]. Por ejemplo, en el caso de los perros desaparece la fase de advertencia (gruñidos, ladridos) y solo se exhibe la fase de mordida. Un análogo de esta agresión se ha reportado en humanos denominada “episódica descontrolada” y fue observada en pacientes con focos epilépticos en los

lóbulos temporales o con tumores hipotalámicos. Estos pacientes tienen personalidad explosiva y pueden tener respuestas súbitas verbales o físicas con la menor provocación [10]. Este tipo de agresión está vinculado a estructuras límbicas, hipotalámicas, y periacueductales [11, 12].

Agresión patológica

Se han reportado casos en los que perros que sufren de trastornos neurológicos como la epilepsia o que recibieron golpes o lesiones en la cabeza manifiestan espontáneos episodios de agresión patológica. Así mismo, se cree que un gran número de prisioneros que cometieron violentos crímenes de manera sorpresiva, mencionan haber sufrido lesiones de cabeza en algún punto de su vida [13].

El neurocircuito de la agresión

Como se mencionó anteriormente, el gato se utilizó durante muchos años como modelo animal para el estudio de la agresión. Los estudios han incluido técnicas

de estimulación cerebral, lesiones experimentales, y marcaje anatómico para identificar las estructuras responsables del ataque depredador y de la rabia defensiva, así como las estructuras que suprimen a la agresión. La mayoría de los autores se enfocan en tres regiones cerebrales que son: la sustancia gris periacueductal (PAG en inglés), el hipotálamo y la amígdala. Además, han estudiado los neurotransmisores excitadores como el glutamato, inhibidores como el GABA, aminas biogénicas como la dopamina y serotonina, y péptidos como los opioides colecistoquinina y neuroquininas [14, 15] (ver neurocircuitos en el capítulo 2).

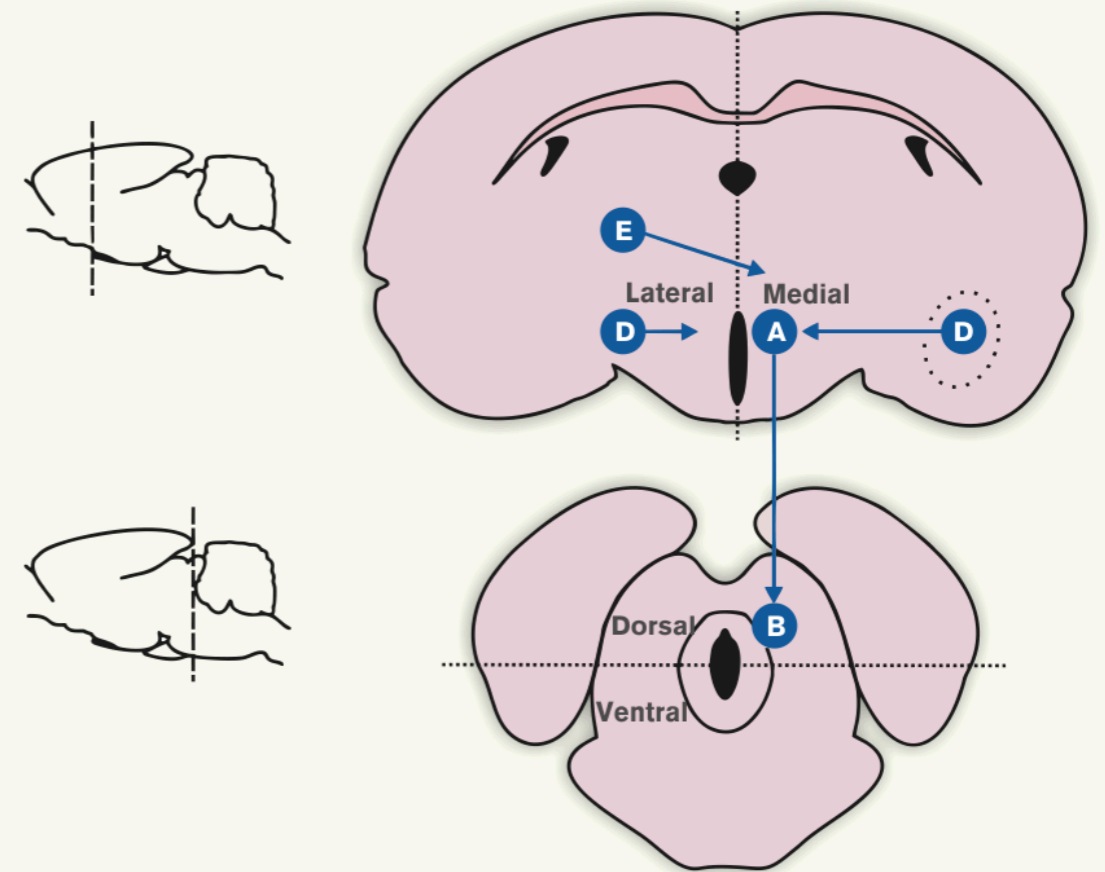
Neurocircuito de la rabia defensiva

Las características de la rabia defensiva en el gato incluyen signos de actividad simpática como la dilatación de las pupilas, frecuencia cardíaca y presión sanguínea incrementadas, micción, erección del pelo y arqueamiento de la espalda; así como conductas que incluyen gruñidos, maullidos, zarpasos y siseo [1]. Este tipo de agresión se puede producir en condiciones de

laboratorio con la estimulación eléctrica del hipotálamo medial ventral (ventromedial), medial anterior (anteromedial) y PAG (Figura 8.3).

Se cree que las neuronas que producen rabia defensiva se encuentran dentro del PAG e hipotálamo medial. Dichas neuronas contienen diferentes receptores para neurotransmisores como el n-metil-d-aspartato (NMDA), el cual es un receptor glutamatérgico, pero también contienen receptores para serotonina (5-HT) y neuroquinina (NK-1 o sustancia P). La activación de las neuronas del PAG excita a neuronas del tallo cerebral y médula espinal con lo que se producen los signos autonómicos que acompañan a la rabia defensiva. La activación de neuronas del hipotálamo medial produce excitación de las neuronas del PAG. Por lo tanto, la vía neural del hipotálamo medial al PAG se ha considerado parte del neurocircuito de la rabia defensiva. Sin embargo, existen neuronas moduladoras en la amígdala, núcleo base de la estría terminal (BNST en inglés), e hipotálamo lateral, las cuales hacen sinapsis con neuronas del neurocircuito hipotálamo-PAG, modulando la actividad e intensidad de respuesta [1].

Figura 8.3 Neurocircuito de la rabia defensiva



Dibujo del circuito de rabia defensiva en un cerebro. En el lado izquierdo se observa un corte sagital del cerebro y la línea punteada muestra la altura aproximada del corte coronal de la derecha. Las neuronas del hipotálamo medial (A) activan directamente las neuronas de la sustancia gris periacueductal dorsal (B). Algunas regiones como la amígdala (C), el hipotálamo lateral (D) y el núcleo base de la estría terminal (E) funcionan como reguladores del circuito.

Modificado de Gregg & Siegel [1].

Las lesiones experimentales en el PAG de gatos eliminan por completo la rabia defensiva que normalmente se induce con estimulación eléctrica del hipotálamo, lo cual no ocurre con la lesión de las estructuras moduladoras. Se ha mostrado que los antagonistas de aminoácidos excitatorios en el PAG bloquean la rabia defensiva inducida por estimulación del hipotálamo medial, y por el contrario, la inyección de agonistas para receptores NMDA en el PAG facilita la rabia defensiva. Esto sugiere que neuronas del hipotálamo medial facilitan la rabia defensiva a través de la liberación de aminoácidos excitatorios en receptores NMDA del PAG [16].

Con el uso de técnicas como la autoradiografía (ver capítulo 12) se ha mostrado que la principal fuente de eferencias hipotalámicas hacia el PAG se originan en el hipotálamo medial anterior, pero no en el medial ventral. El hipotálamo medial ventral también participa en la regulación de la rabia defensiva, pero lo hace a través de sus conexiones con el hipotálamo medial anterior. Este último es el que directamente proyecta al PAG [1]. El hipotálamo medial ventral sí proyecta al PAG [17], pero esas proyecciones neuronales parecen no estar

involucradas en la rabia defensiva. Es interesante que el hipotálamo medial anterior también recibe conexiones de estructuras límbicas como la amígdala [18, 19] y el septum [20, 21]. Por lo tanto, se ha sugerido que el hipotálamo medial anterior es el sitio principal de modulación de la rabia defensiva.

En gatos, la rabia defensiva también se puede producir por estimulación del PAG rostral y dorsal lateral [22]. Las fibras descendentes principales llegan a los núcleos del trigémino (para modular la apertura de la boca) y al tegmento pontino, incluyendo el locus coeruleus (para la activación simpática) [23]. Otros estudios también han identificado proyecciones del PAG hacia el núcleo solitario [24]. Estas pudieran modular funciones autonómicas, pues se sabe que el núcleo solitario proyecta al búlbo raquídeo ventral lateral, el cual a su vez proyecta a la columna intermedia lateral de la médula espinal regulando el funcionamiento cardiovascular [25]. Además, el PAG también proyecta al hipotálamo medial posterior [23, 26]. La conexión recíproca pudiera servir como un mecanismo de retroalimentación para que la

rabia defensiva se mantenga por periodos prolongados de tiempo.

Las observaciones clínicas en animales domésticos sugieren que tumores o daño neuronal en varias partes del eje hipotálamo-PAG pueden producir conductas agresivas. Por ejemplo, los meningiomas pueden causar eventos súbitos de rabia defensiva hacia miembros de la familia. Los exámenes postmortem de un caso en un perro indicaron que los hemisferios cerebrales parecían más grandes de lo normal y que fueron desplazados caudalmente. Una masa neoplásica entre el cerebro medio (mesencéfalo) y el lóbulo temporal izquierdo causaba compresión de las estructuras adyacentes a la superficie interna del lóbulo temporal, incluyendo la amígdala y el asta de Amon del hipocampo [27]. Esta última es el sitio de elección para buscar alteraciones causadas por el virus de la rabia en animales domésticos. La amígdala y el hipocampo funcionan como regiones moduladoras del eje hipotálamo medial-PAG.

Neurocircuito de la agresión depredadora

El segundo tipo de agresión es la depredadora. A diferencia de la rabia defensiva, los signos de actividad simpática están prácticamente ausentes. Aquellos que estudian la agresión han reportado que en el laboratorio un gato calmado e inofensivo puede compartir una jaula con una rata anestesiada que incluso puede usar como almohada. Sin embargo, con la estimulación del hipotálamo lateral el gato se pone alerta y comenzará a caminar en círculos al rededor de la rata, mordiendo súbitamente el cuello de ésta. Si la estimulación continúa el gato morderá repetidas veces a la rata. Levison & Flynn [28] encontraron que los gatos estimulados preferían atacar ratas vivas o de peluche en lugar de bloques de unicel cuando se las daban las opciones, con lo que se sugirió que el ataque involucra procesos sensoriales de discriminación.

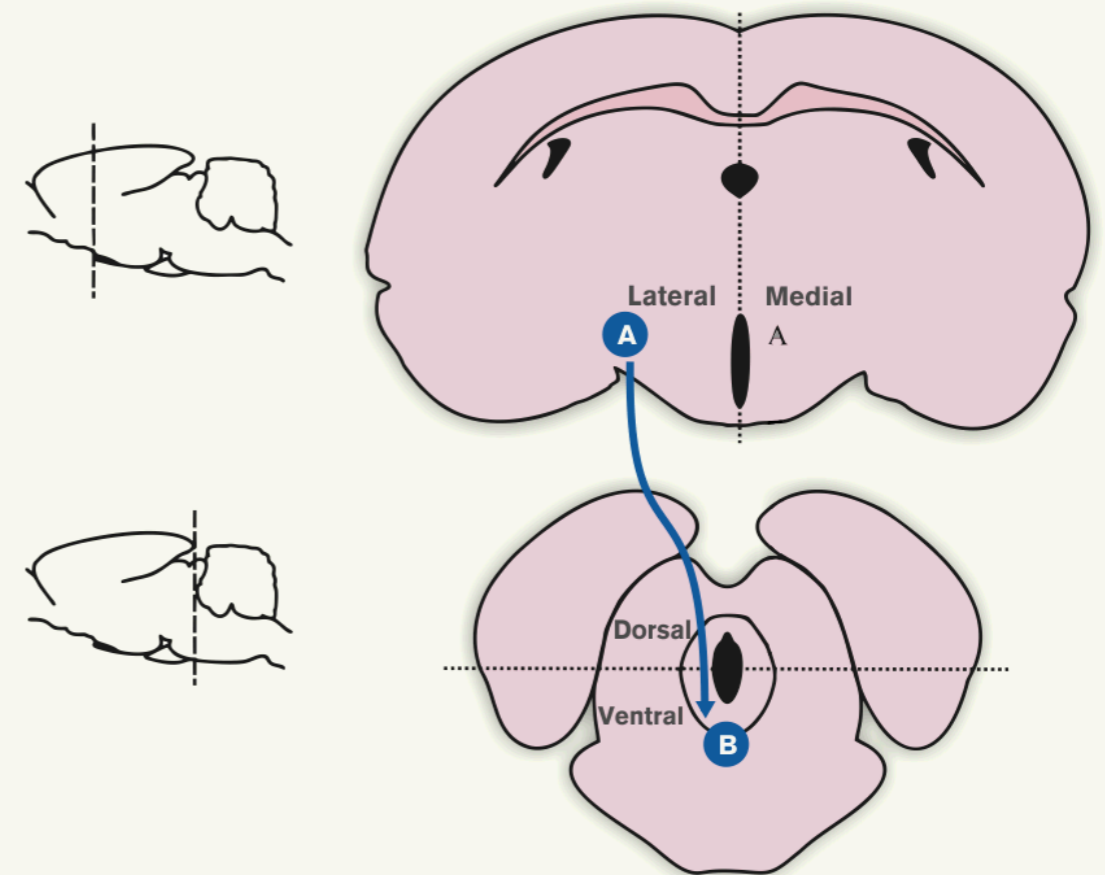
Las fibras descendentes del hipotálamo llegan al núcleo motor del trigémino, locus coeruleus, porción ventral del PAG y área tegmental del cerebro medio y puente [29-32]. Estudios que han utilizado la estimulación eléctrica o

química han evidenciado que la región más importante que modula el ataque depredador es el PAG rostral ventral, ya que su estimulación produce este tipo de agresión. También existen fibras ascendentes asociadas con el ataque depredador que van del PAG al hipotálamo lateral [23] (Figura 8.4).

Vías de modulación

La región cerebral que funciona como modulador principal de la agresión es la amígdala. Sus fibras eferentes proyectan hacia el hipotálamo, PAG y corteza prefrontal [19]. Por lo tanto, está bien situada para recibir e integrar información sensorial, visceral, autonómica y emocional. Con ello, la amígdala puede cambiar las conductas motivadas del animal mediadas a través del hipotálamo y PAG. Con el uso de estimulación eléctrica del cerebro se ha mostrado que las regiones cortical, medial y medial basal de la amígdala facilitan la rabia defensiva pero inhiben la agresión depredadora [33]. Por el contrario, la estimulación de la amígdala central, lateral y basolateral facilitan la agresión depredadora y suprimen la rabia defensiva [1] (Figura 8.3).

Figura 8.4 Neurocircuito de la agresión depredadora



Dibujo del circuito de la agresión depredadora en un cerebro. En el lado izquierdo se observa un corte sagital del cerebro y la línea punteada muestra la altura aproximada del corte coronal de la derecha. Las neuronas del hipotálamo lateral (A) activan directamente las neuronas de la sustancia gris periacueductal ventral (B). Modificado de Gregg & Siegel [1].

Algunos experimentos en zorros agresivos mostraron que una lesión eléctrica de la porción basolateral de la amígdala incrementó la conducta de exploración y la actividad motora (necesarias para depredación), pero además disminuyó las reacciones defensivas hacia humanos [34]. Tales hallazgos fueron consistentes con resultados previos en los que se observó que la reacción de miedo disminuye con las lesiones de la amígdala. Por lo tanto, entre menos miedo, hay menor rabia defensiva.

La amígdala modula la rabia defensiva a través de la liberación de sustancia P (NK-1) en el hipotálamo medial en donde hay receptores. Esto sugiere que algunos tipos de agresión en los cuales la amígdala está involucrada (miedo, irritación, maternal) podrían ser disminuidos o controlados con el bloqueo de receptores NK-1 para sustancia P. De hecho, el antagonista de receptores NK-1 llamado L-760,735 ha mostrado ser eficaz como antidepresivo en un modelo animal, comparable a la clorimipramina. Es importante mencionar que normalmente la estimulación de la amígdala medial puede suprimir el ataque depredador dependiente del hipotálamo medial. Sin embargo, la inyección de un

antagonista NK-1 en el hipotálamo medial evita que la amígdala pueda hacer tal inhibición [35] lo cual facilita la depredación. Así mismo, la inyección de un agonista de la sustancia P en el hipotálamo medial suprime el ataque depredador, indicando que la amígdala puede inhibir el ataque depredador a través de la activación de receptores NK-1 en el hipotálamo. En general los hallazgos anteriores indican que aunque un tipo de agresión pueda ser disminuida (rabia defensiva) con un tratamiento, la otra (ataque depredador) pudiera ser facilitada. El descubrimiento que de los receptores NK-1 en el hipotálamo medial participan en la supresión de ataque depredador evocado por estimulación del hipotálamo lateral requiere la existencia de vías inhibitorias del hipotálamo medial hacia el lateral. Además, estos datos indican la importancia de diferenciar los tipos de agresión.

La amígdala es muy responsiva a estímulos sociales y emocionales como las expresiones faciales [36, 37]. La amígdala y el lóbulo temporal contienen neuronas que responden selectivamente a sonrisas y a la mirada, y responden diferente si provienen de un macho o una

hembra [38]. Por ejemplo, la amígdala izquierda discrimina la dirección de la mirada de otra persona, mientras que la amígdala derecha se activa más con miradas directas a los ojos [39]. Por lo tanto, es una estructura que de manera inmediata discrimina estímulos sociales y con ello puede facilitar un episodio de agresión. Imagina cómo reaccionarías si un desconocido te mirara fijamente a los ojos por un tiempo prolongado. Lo mismo ocurre en varias especies de primates y no primates que se irritan por la mirada constante y directa de algún adversario.

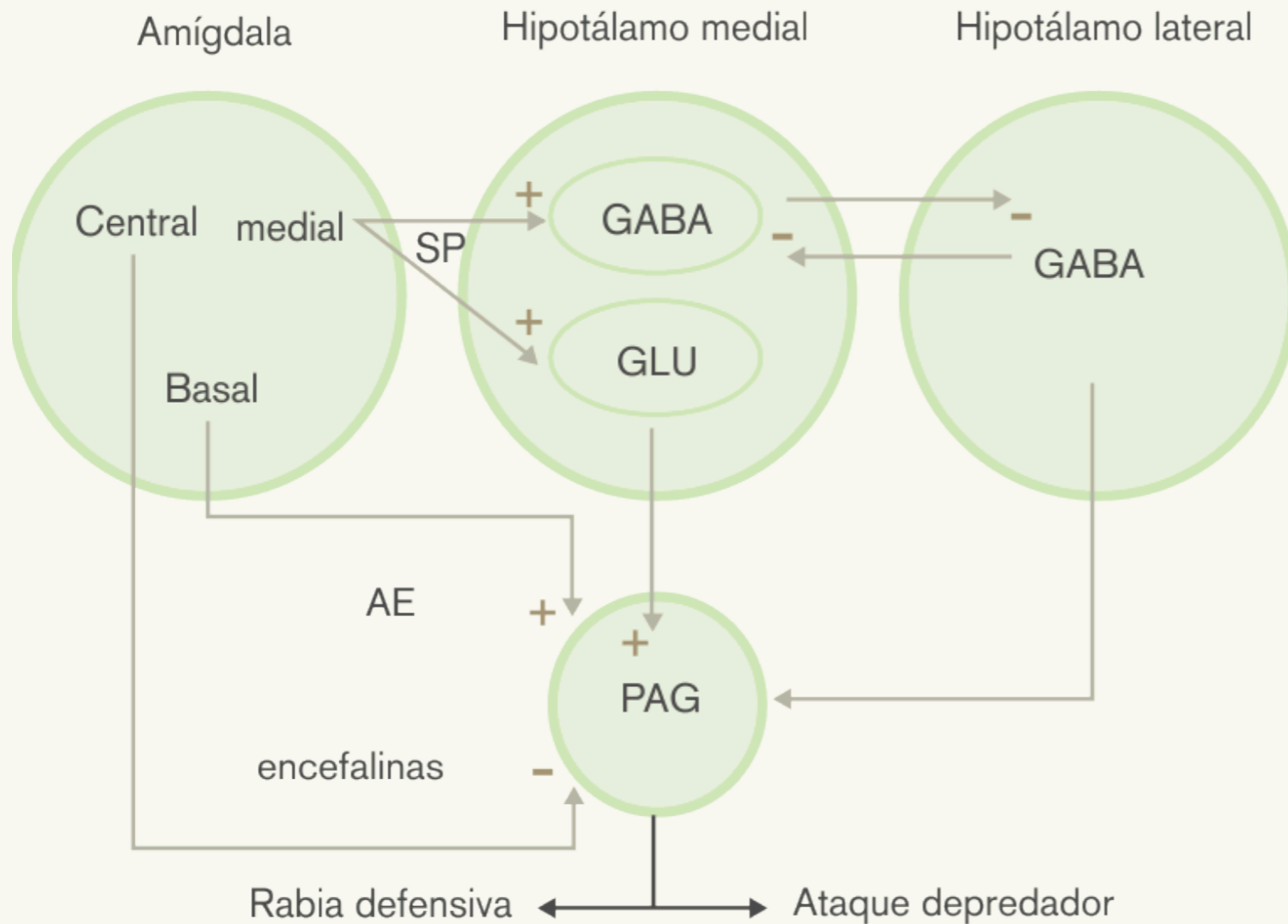
La rabia defensiva también se puede producir por el incremento de actividad de receptores alfa 2 noradrenérgicos y D2 dopaminérgicos. Además, sustancias como la serotonina, GABA y opioides en el PAG suprimen la rabia defensiva, mientras que agonistas glutamatérgicos en el PAG la facilitan [1]. Los opioides en general disminuyen la agresión, mientras que los antagonistas de opioides como la naloxona pueden facilitar la rabia defensiva [40, 41]. También se ha observado que las microinyecciones de agonistas de opioides en el PAG, núcleo base de la estría terminal y

núcleo accumbens suprimen la rabia defensiva [23]. La inhibición de la rabia defensiva por parte de la amígdala se hace a través de neuronas que liberan encefalinas, situadas en el núcleo central y proyectan al PAG, liberándolas sobre receptores tipo mu.

El ataque depredador también puede suprimirse con estimulación de la amígdala medial (lo cual provoca rabia defensiva). Esta inhibición es bloqueada por microinyecciones de antagonistas de GABA en el hipotálamo lateral [35]. De la misma forma, la estimulación eléctrica del hipotálamo medial o tratamiento químico con agonistas de sustancia P suprimen el ataque depredador evocado por estimulación del hipotálamo lateral, y dicha inhibición se bloquea con antagonistas de GABA.

Es importante mencionar que las manipulaciones experimentales que facilitan un tipo de agresión tienden a suprimir el otro. Esto pudiera parecer contrario a la observación de Vitiello et al. [4] quienes describieron una mezcla de agresión depredadora y afectiva en niños. Sin embargo, la clasificación mixta la consideraron por

Figura 8.5 Neurocircuito modulador de la agresión



Neurocircuito de la rabia defensiva y el ataque depredador. La amígdala medial afecta de manera diferente a los dos tipos de agresión. El circuito que facilita la rabia defensiva incluye a las neuronas de la amígdala medial que liberan sustancia P (SP) sobre neuronas glutamatérgicas (GLU) del hipotálamo medial.

La activación de los receptores SP-NK-1 situados en tales neuronas excitan una vía que proyecta a la sustancia gris periacueductal (PAG). Esta proyección multisináptica que origina en la amígdala medial modulan los mecanismos de rabia defensiva. La amígdala medial también activa neuronas gabaérgicas en el hipotálamo medial vía receptores SP-NK-1. Esas neuronas gabaérgicas proyectan al hipotálamo lateral para suprimir el ataque depredador. La amígdala basal facilita la rabia defensiva a través de aminoácidos excitatorios (AE) en el PAG. La amígdala central inhibe la rabia defensiva a través de la liberación de encefalinas sobre el PAG [1].

observar signos de actividad autónoma. Tiene sentido pensar que la rabia defensiva y el ataque depredador son incompatibles porque no es posible ser depredador y presa al mismo tiempo. Cuando un tipo de agresión es dominante el otro tipo está suprimido. De hecho, la inhibición mutua del hipotálamo medial y lateral se observa en otras conductas motivadas como el hambre y la saciedad. Las lesiones del hipotálamo medial producen obesidad, mientras que las lesiones del hipotálamo lateral producen anorexia. Esto sugiere una relación entre el hambre y la depredación, las cuales son moduladas en el hipotálamo lateral [42].

Serotonina

Este neurotransmisor está muy implicado en el control de la agresión (Figura 2.5). Se sabe que el incremento de serotonina en el cerebro está relacionado con la saciedad y el control emocional. Las neuronas que liberan serotonina se originan de los núcleos del Rafé en el cerebro medio y en el tallo cerebral, proyectando hacia el cerebro anterior, hipotálamo, sistema límbico, hipocampo y cortezas; y también hacia la médula espinal en la región

lumbar y sacra. Las manipulaciones experimentales que aumentan la activación de receptores de serotonina disminuyen la agresión [43], mientras que la disminución de actividad serotoninérgica aumenta la agresión. Específicamente, el incremento de actividad serotoninérgica en la amígdala o en el hipotálamo reduce la agresión y el bloqueo con antagonistas en las mismas áreas facilita la agresión [44]. Se ha encontrado que la porción dorsal del PAG existen axones y terminales inmunopositivas a serotonina (5-HT) [45]. También se ha observado que microinyecciones de agonistas 5-HT en el PAG inhiben el siseo agresivo en gatos que ocurre por estimulación del hipotálamo medial. Con esta evidencia se puede entender la acción de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRI) en el tratamiento de la rabia defensiva, pero no de la agresión depredadora, pues los receptores a serotonina no se han encontrado en la porción ventral del PAG donde se produce la depredación.

Cabe mencionar que a la fecha no existe tratamiento farmacológico que por sí solo funcione en el control de la agresión. Un tratamiento siempre debe ser acompañado

de terapia de modificación de conducta a través del condicionamiento. Es posible que en un futuro el tratamiento farmacológico para la agresión dependa de la mayoría de los signos que la clasifiquen como rabia defensiva o ataque depredador. Entre más se detecte actividad autonómica y pérdida de control emocional las drogas deberían actuar sobre el bloqueo del hipotálamo medial y la porción dorsal lateral del PAG, mientras que la agresión depredadora con planeación, falta de signos de actividad simpática y control emocional deberían tratarse con drogas que actúen sobre el hipotálamo lateral y la porción medial ventral del PAG.

Catecolaminas

La dopamina pueden aumentar la probabilidad de la agresión dirigida. Debido a que está involucrada en la iniciación y desempeño del comportamiento agresivo, y la disminución de los receptores dopaminérgicos tipo D1 ha estado implicada en pacientes depresivos con ataques de ira [46].

Sistemas Glutamatérgico/Gabaérgico

El desbalance en la actividad de los sistemas glutamatérgico/gabaérgico puede contribuir a la hiperactividad de regiones límbicas subcorticales. Los moduladores del receptor tipo A del ácido gamma-aminobutírico (GABA_A) pueden aumentar o disminuir la agresión, posiblemente afectando las reacciones a los estímulos aversivos. De tal forma que, la actividad reducida de los receptores GABA pueden contribuir a la agresión, mientras que el aumento en receptores glutamatérgicos incrementa la agresión, lo que indica la posibilidad de que un desbalance en los sistemas GABA/glutamatérgico en la agresión [47].

Placer durante la depredación y violencia

Cualquiera que ve a un gato jugueteando con su presa o a un asesino serial matando por placer en una serie televisiva, pudiera preguntarse si matar es placentero. Existe evidencia para pensar que en algunos casos así es. Estudios con estimulación eléctrica en el cerebro, han

mostrado que la depredación comparte con en el circuito de la búsqueda regiones del cerebro que de acuerdo con Jaak Panksepp producen sensaciones de placer cuando hay curiosidad, intenso interés y anticipación [42].

Cuando el circuito de la búsqueda está activado los individuos buscan lo que necesitan, llámese comida, refugio o la ropa de moda en una tienda departamental. Si bien la causa inicial por la que un animal mata no es la recompensa, la continua experiencia de obtener la cena al cazar una presa puede producir que el matar se vuelva una respuesta condicionada. Cuando un animal tiene hambre y captura a su presa, experimenta recompensa.

No es de extrañarse entonces que en especies domésticas como los perros, los juguetes favoritos sean los que pueden ser acechados y perseguidos y posteriormente sacudidos y despedazados. Pareciera que los circuitos cerebrales que en un principio solo producían motivación por cazar hayan ido evolucionado permitiendo que conductas depredatorias sean transferidas hacia otros escenarios. No obstante, la línea que separa a una conducta de volverse adaptativa y no aberrante parece mínima sobre todo en animales con

cerebros muy evolucionados, los cuales parecen traspasar la barrera de lo que es agresivo a lo que es violento.

Existen reportes en los que animales parecen desplegar episodios de agresividad que más bien parecen hechos violentos desde que ocurren sin causas o funciones biológicas aparentes. Jane Goodall ha descrito encuentros violentos entre tropas chimpancés rivales que se enfrascan en enfurecidas peleas en la frontera de sus territorios. Durante estos violentos encuentros que Panksepp [42] ha llamado mini guerras, mueren más chimpancés de sexo masculino en una proporción de dos a uno con respecto a las hembras.

Numerosos reportes anecdóticos, han descrito a animales de granja como toros, borregos machos e incluso gallos manifestando exageradas respuestas agresivas e incluso asesinato cuando hembras de su misma especie se niegan a permitir la cópula por no estar sexualmente receptivas. A lo largo del reino animal existen casos de ataques de violencia en los animales. En el libro “Tocando a un delfín salvaje” Rachel Smolker [48]

describe como pandillas de delfines machos secuestran hembras de su misma especie para después forzarlas a aparearse con ellos. Así mismo, recientemente se ha descubierto que una gran proporción de las muertes de crías de delfines y marsopas que se pensaba morían a causa de redes pesqueras y helices de lanchas, son en realidad asesinadas por otros delfines. Si bien el infanticidio ha sido considerado por los etólogos como una estrategia evolutiva en la que nuevos machos líderes eliminan el linaje de otros y aceleran la receptividad sexual de las hembras, uno debería cuestionar hasta qué punto esta conjetura es cierta y en qué momento el asesinato de crías de su misma especie e incluso manada deja de ser una adecuación evolutiva para convertirse en violencia.

La Dra. Temple Grandin menciona haber observado una filmación en la que se observa a un grupo de ballenas orcas cazando la cría de una ballena de otra especie. Grandin refiere que durante el ataque las orcas utilizaron una exagerada violencia, ya que golpean durante horas el cuerpo de la cría haciéndola volar por el aire, cuando la cría finalmente murió y comenzó a sumergirse en el agua,

las orcas solo comieron su lengua y abandonaron el cadáver. Se cree que las pandillas de animales que cometen estos violentos ataques están conformado al igual que en los humanos por individuos jóvenes, lo cual hace pensar que lejos de ser adecuaciones biológicas este tipo de eventos violentos son consecuencia de poseer un cerebro evolutivamente complejo pero inmaduro. Grandin menciona que la presencia de conductas violentas en animales muy evolucionados puede ser consecuencia de poseer cerebros más complejos los cuales permiten una mayor flexibilidad de comportamientos [13]. Jugar con una presa, abusar de la inteligencia o simplemente ser violento, puede ser una ventaja al experimentar nuevos comportamientos o simplemente la aberración comportamental de un cerebro inmaduro o de uno vulnerable a conductas patológicas que aparecen como consecuencia de su acelerada evolución.

La heredabilidad de la agresión

Dmitri Belyaev y colaboradores [49] estudiaron la heredabilidad de la agresividad durante 35 generaciones

de zorros domesticados (un total de 45,000) durante 40 años. Al principio los zorros eran salvajes y mostraban agresividad hacia los humanos. Sin embargo, algunos de estos no eran tan agresivos y fueron seleccionados para cruzarse con otros igualmente poco agresivos. Los cachorros que nacían también eran seleccionados por docilidad. Las nuevas generaciones de zorros comenzaron a mostrar signos de domesticación similar a la conducta del perro, como chillidos para llamar la atención, lamidos de la mano, movimientos de cola y ladridos. También comenzaron a tener orejas caídas, piernas más cortas, colas más cortas y más curvas, así como pelaje pinto. Sus cráneos eran más angostos y sus hocicos más cortos que los de los zorros no domesticados. Las hembras comenzaron a entrar en celo dos veces por año, en lugar de una vez como los zorros no domesticados. Los cachorros domesticados abrían los ojos más pronto y mostraban respuestas de miedo mucho después que los cachorros no domesticados. En los zorros domesticados se encontró una disminución en la producción de hormonas adrenales, así como un incremento en los niveles de serotonina. Finalmente, más de 40 diferencias en genes fueron encontradas entre los

zorros domesticados y los agresivos de granja y más de 2700 diferencias en genes entre zorros de granja y zorros salvajes. En general, el estudio demostró que a través de la herencia se pueden transmitir genes involucrados en la función del neurocircuito de la agresión, principalmente aquellos relacionados con la serotonina.

Estudios hechos en familias con gemelos sugieren que la agresión, particularmente irritable/impulsiva (diferenciada de la agresión premeditada), tiene una heredabilidad sustancial (44-72%), consistente con un meta-análisis en estudios de más de 20 gemelos [50, 51], pero se sabe que la interacción genético-ambiental juega un papel importante en la agresión y comportamientos antisociales [52]. Existe una perspectiva conocida como aprendizaje social, la cual se refiere a la agresión como una forma aprendida del comportamiento social [53]. Los factores ambientales comprenden factores familiares incluyendo observaciones o experiencias de agresión durante la niñez o la adolescencia, tales como factores culturales o socioeconómicos que conducen a la agresión [54]. La perspectiva biológica de la agresión y la violencia asume que ciertos procesos psicológicos que existen dentro de

algunos individuos pueden contribuir al comportamiento agresivo. Los individuos que tienen un riesgo biológico a la agresión pueden ser particularmente vulnerables al efecto de adversidad psicosocial. Por ejemplo, genes para el transporte de serotonina y monoamina oxidasa tipo A (MAO-A) interactúan con el maltrato infantil, lo cual puede predisponer a la violencia [55].

Testosterona y agresión

La testosterona es una hormona de tipo andrógeno producida principalmente por los testículos y por lo tanto está ampliamente relacionada con la agresión entre machos. Esta hormona es responsable de que haya más eventos agresivos entre machos que entre hembras. En los humanos también se sabe que las mujeres cometen menos crímenes que los hombres, y se preocupan menos por cuestiones relacionadas al status de un grupo, lo cual parece ser una variable importante para desencadenar agresión en hombres [56].

En los testículos se produce la testosterona en las células de Leydig, adyacentes a las células de Sertolli que

producen los espermatozoides. La testosterona también se puede producir en la corteza adrenal y en los ovarios, y se sabe que el cerebro por sí mismo también la produce [57, 58]. Normalmente se secreta hacia la sangre de forma refleja ante estímulos sexuales, pues los niveles pueden incrementar en minutos después de tener contacto con una hembra sexualmente receptiva [59]. También se sabe que la hormona responde a los ciclos circadianos en ambos sexos, con el pico más alto en la mañana y el más bajo por la tarde. La testosterona tiene efectos androgénicos (masculinizantes) y anabólicos (incrementa la producción de proteína en los tejidos como el músculo).

La evidencia experimental indica que los niveles de agresividad en humanos y animales incrementan cuando la testosterona es más alta. Por ejemplo, aquellas especies con reproducción estacional, como algunos venados, incrementan su testosterona en la época de celo de las hembras, lo cual se acompaña del crecimiento de las astas y de la agresividad entre machos [60]. Además, en casi todas las especies la pubertad se caracteriza por el incremento de andrógenos en los

machos, lo cual se acompaña de mayor frecuencia en los eventos de agresión de tipo dominante. En ratones y perros, la presencia de testosterona se asocia con episodios de agresividad entre machos, los cuales disminuyen después de la castración e incrementan nuevamente con la administración de testosterona exógena [61, 62]. Cabe mencionar que cuando los machos son castrados en los primeros días de edad el cerebro no logra masculinizarse por completo y la testosterona en la edad adulta no logrará producir niveles de agresividad [63] (ver dimorfismo sexual cerebral del capítulo 9).

Es importante mencionar que la testosterona es un modulador de la agresividad, pero ésta puede ocurrir aún sin la presencia de la hormona o con niveles bajos. Por ejemplo, las hembras de muchas especies son la cazadoras de la manada (depredadoras) y cualquier individuo castrado que sea frustrado de alguna forma tiene el potencial de responder con rabia defensiva. Además, cabe mencionar que la agresión por dominancia y la agresión descontrolada no son los mismo. Animales dominantes deben mostrar control sobre sus episodios

de agresividad hacia los subordinados y en dicho control participa la serotonina. Por ejemplo, se sabe que los niveles de serotonina (5-HT) son más altos en individuos dominantes y más bajos en subordinados. Cuando se remueve al macho dominante de un grupo otros individuos tomarán su lugar de líder y el nuevo macho dominante incrementa sus niveles de 5-HT. Sin embargo, al regresar al macho dominante inicial se disminuyen los niveles de 5-HT del segundo [64, 65]. Raleigh [66] mostró que monos que recibían agonistas serotoninérgicos se hacía dominantes, pero también tenían menos eventos agresivos. Por el contrario, monos que recibían antagonistas serotoninérgicos se hacían subordinados y mostraban más eventos agresivos. Derivado de lo anterior puede concluirse que la serotonina y la testosterona modulan diferentes aspectos de la agresividad. La serotonina modula el control emocional de un individuo y la testosterona la dominancia social y sexual. Es decir, un buen líder debe ser dominante y al mismo tiempo debe tener control de sus emociones.

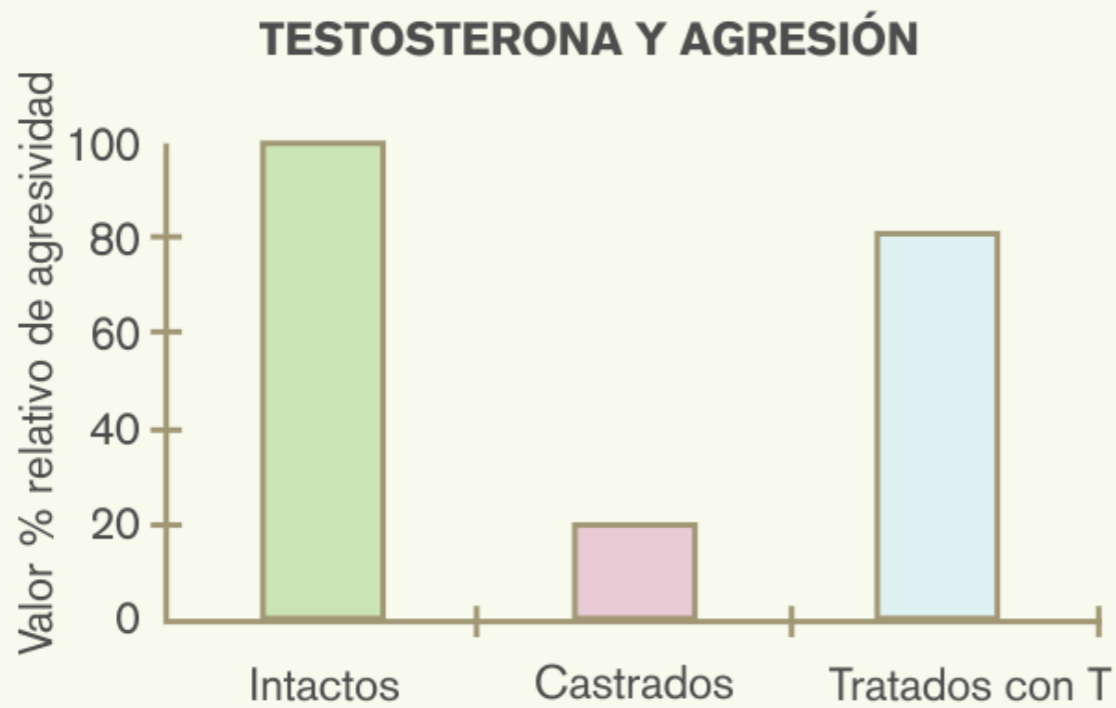
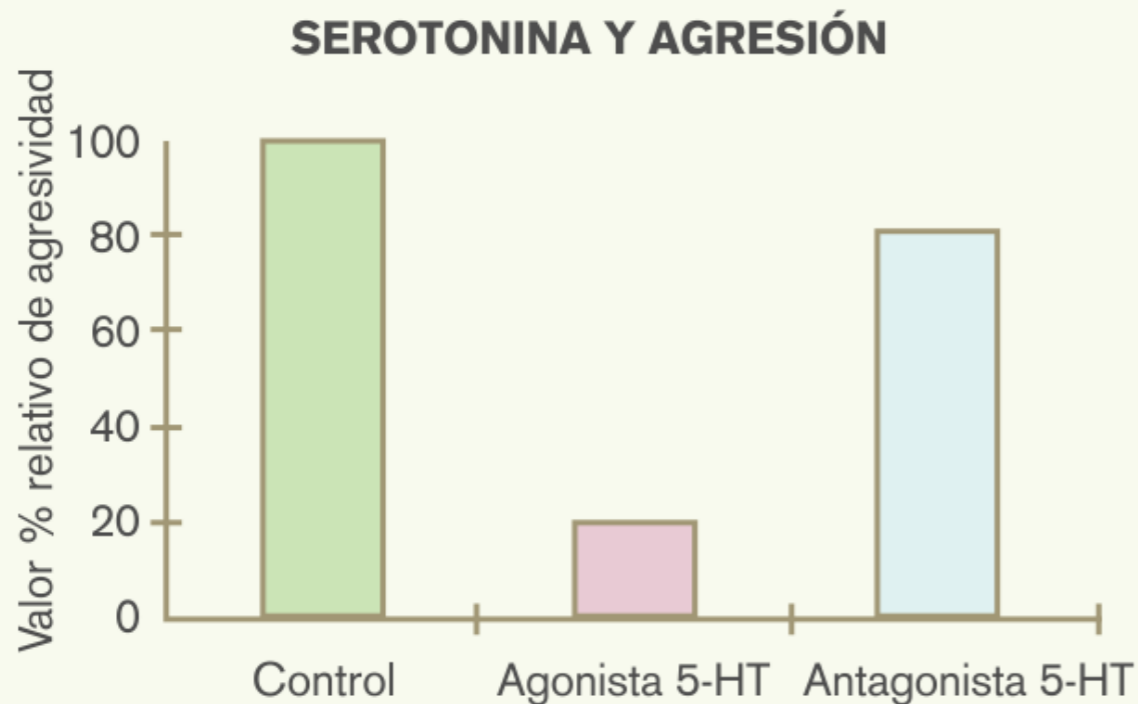


Figura 8.6 La testosterona y la serotonina en la agresión

Efecto de la testosterona sobre las conductas agresivas (mordidas) en ratones de laboratorio (Arriba). El nivel máximo relativo de agresividad de los ratones se disminuye con la castración e incrementa con el tratamiento con testosterona (modificado de [61]). (Abajo) Efecto de la serotonina sobre las conductas agresivas en monos. El nivel máximo de agresividad disminuye cuando un agonista serotoninérgico incrementa los niveles cerebrales de serotonina, y la agresión aumenta cuando se inyecta un antagonista que disminuye al neurotransmisor (modificado de [66]).



Tratamientos farmacológicos

Ninguna droga por sí sola logra controlar la agresividad. Sin embargo, las drogas que comúnmente se utilizan para tratar la agresión en animales incluyen a los inhibidores de la recaptura de serotonina (SSRIs en inglés) como la fluoxetina (0.5-1mg/PO q24h) o paroxetina (0.5-1mg/PO q24h). Algunos de los efectos secundarios pueden incluir irritabilidad paradójica, inapetencia y problemas gastrointestinales [67]. También se utilizan los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina (1-2 mg/kg q24h) o clomipramina (2-4 mg/kg PO q24h). Cabe mencionar que la mayoría de las drogas que se han probado en animales domésticos para tratar la agresión no están autorizadas por las compañías farmacéuticas para tal uso. Además, las drogas serotoninérgicas pueden tener efectos paradójicos y deben ser utilizados con precaución en individuos con problemas cardíacos y por profesionales autorizados al uso de dichos fármacos. Se recomienda ampliamente consultar la literatura especializada en farmacología para conocer los efectos secundarios de todas las drogas utilizadas. La agresividad puede controlarse en muchos de los casos.

Sin embargo, no existe ningún tratamiento en animales o humanos que garantice que un individuo no volverá a expresar agresión.

Tratamientos alternativos

La agresión de tipo “rabia afectiva” se trata comúnmente con fármacos que incrementan la actividad serotoninérgica, pero además debe acompañarse siempre con terapia de modificación conductual. Por ejemplo, en perros se recomienda reforzar positivamente la tolerancia hacia la fuente que desencadena la agresión, y no utilizar castigo como corrector. Para el caso de agresión tipo “depredadora” debe tenerse en cuenta que tiene una influencia genética y por lo tanto muy difícil (aunque no imposible) de modificar.

Se ha reportado que el tratamiento con acupuntura puede disminuir la agresividad de tipo “rabia afectiva” en algunos animales, sobre todo aquella que pudiera indicar una pérdida de control emocional. Por ejemplo, en un estudio con un zorro agresivo se logró calmar al punto de poder ser acariciado como una mascota con la

estimulación de los puntos GB20, TE17, SI19 y GV20, alternando con otros puntos como el SI3, LI4, PC6, BL20, SP6, GB39. Los autores reportaron que utilizaron sesiones de 15 minutos dos veces por semana por varias semanas [68]. Es difícil explicar tales hallazgos, sin embargo, es probable la ausencia de agresividad (o la reducción) dependa del incremento de opioides [69], cannabinoides [70] o serotonina [71] que se observa con la estimulación de ciertos acupuntos.

Bibliografía

1. Gregg, T.R. and A. Siegel, Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2001. 25(1): p. 91-140.
2. Moyer, K.E., Kinds of aggression and their physiological basis. *Communications in Behavioral Biology*, 1968. 2: p. 65-87.
3. Brain, P., Multidisciplinary approaches to aggression research, ed. P. Brain and D. Benton. 1981, Amsterdam: Elsevier.
4. Vitiello, B., et al., Subtyping aggression in children and adolescents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1990. 2(2): p. 189-92.
5. Meloy, J.R. and H. Fisher, Some thoughts on the neurobiology of stalking. *J Forensic Sci*, 2005. 50(6): p. 1472-80.
6. Rigby, K., Consequences of bullying in schools. *Can J Psychiatry*, 2003. 48(9): p. 583-90.
7. Albores-Gallo, L., et al., [Bullying and its association with psychiatric disorders in a Mexican students sample]. *Salud Publica Mex*, 2011. 53(3): p. 220-7.
8. Ragatz, L.L., et al., Criminal thinking patterns, aggression styles, and the psychopathic traits of late high school bullies and bullyvictims. *Aggress Behav*, 2011. 37(2): p. 145-60.
9. Beata, C.A. (2001) Diagnosis and treatment of aggression in dogs and cats. *Recent Advances in Companion Animal Behavior Problems*.
10. Monroe, R.R., Brain dysfunction in aggressive criminals. 1978, Lexington: Lexington Books.
11. Monroe, R.R., Episodic behavioral disorders and limbic ictus. *Compr Psychiatry*, 1985. 26(5): p. 466-79.
12. Reeves, A.G. and F. Plum, Hyperphagia, rage, and dementia accompanying a ventromedial hypothalamic neoplasm. *Arch Neurol*, 1969. 20(6): p. 616-24.
13. Grandin, T. and C. HJohnson, Animals in translation: using the mysteries of autism to decode animal behavior, ed. C. Johnson. 2005: Scribner.
14. Siegel, A., et al., Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. *Neurosci Biobehav Rev*, 1999. 23(3): p. 359-89.
15. Siegel, A. and C.B. Pott, Neural substrates of aggression and flight in the cat. *Prog Neurobiol*, 1988. 31(4): p. 261-83.

16. Lu, C.L., M.B. Shaikh, and A. Siegel, Role of NMDA receptors in hypothalamic facilitation of feline defensive rage elicited from the midbrain periaqueductal gray. *Brain Res*, 1992. 581(1): p. 123-32.
17. Sakuma, Y. and D.W. Pfaff, Properties of ventromedial hypothalamic neurons with axons to midbrain central gray. *Exp Brain Res*, 1982. 46(2): p. 292-300.
18. Shaikh, M.B., A. Steinberg, and A. Siegel, Evidence that substance P is utilized in medial amygdaloid facilitation of defensive rage behavior in the cat. *Brain Res*, 1993. 625(2): p. 283-94.
19. Krettek, J.E. and J.L. Price, Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat. *J Comp Neurol*, 1978. 178(2): p. 225-54.
20. Stoddard-Apter, S.L. and M.F. MacDonnell, Septal and amygdalar efferents to the hypothalamus which facilitate hypothalamically elicited intraspecific aggression and associated hissing in the cat. An autoradiographic study. *Brain Res*, 1980. 193(1): p. 19-32.
21. Brutus, M., et al., An analysis of the mechanisms underlying septal area control of hypothalamically elicited aggression in the cat. *Brain Res*, 1984. 310(2): p. 235-48.
22. Siegel, A. and M. Brutus, Neural substrates of aggression and rage in the cat, in *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*, A.N. Epstein and A.R. Morrison, Editors. 1990, Academic Press: San Diego. p. 135-233.
23. Shaikh, M.B., J.A. Barrett, and A. Siegel, The pathways mediating affective defense and quiet biting attack behavior from the midbrain central gray of the cat: an autoradiographic study. *Brain Res*, 1987. 437(1): p. 9-25.
24. Li, Y.Q., et al., Serotonin-, substance P- and tyrosine hydroxylase-like immunoreactive neurons projecting from the midbrain periaqueductal gray to the nucleus tractus solitarii in the rat. *Neurosci Lett*, 1992. 134(2): p. 175-9.
25. Ciriello, J. and F.R. Calaresu, Monosynaptic pathway from cardiovascular neurons in the nucleus tractus solitarii to the paraventricular nucleus in the cat. *Brain Res*, 1980. 193(2): p. 529-33.
26. Li, Y.Q., et al., Serotonin-, substance P- and tyrosine hydroxylase-like immunoreactive neurons projecting from the periaqueductal gray to the ventromedial hypothalamic nucleus in the rat. *Neurosci Lett*, 1991. 134(1): p. 33-6.
27. Fatjo, J., et al., Animal behavior case of the month. Dominance aggression and pathologic aggression secondary to a brain tumor. *J Am Vet Med Assoc*, 1999. 215(9): p. 1254-6.

28. Levison, P.K. and J.P. Flynn, The objects attacked by cats during stimulation of the hypothalamus. *Anim Behav*, 1965. 13(2): p. 217-20.
29. Chi, C.C. and J.P. Flynn, Neural pathways associated with hypothalamically elicited attack behavior in cats. *Science*, 1971. 171(3972): p. 703-6.
30. Smith, D.A. and J.P. Flynn, Afferent projections to affective attack sites in cat hypothalamus. *Brain Res*, 1980. 194(1): p. 41-51.
31. Schoel, W.M., C.A. Opsahl, and J.P. Flynn, Afferent projections related to attack sites in the ventral midbrain tegmentum of the cat. *Brain Res*, 1981. 204(2): p. 269-82.
32. Fuchs, S.A.G., et al., The neural pathways mediating quiet-biting attack behavior from the hypothalamus in the cat: a functional autoradiographic study. *Aggressive Behavior*, 1981. 1: p. 51-67. 33.
33. Brutus, M., et al., Effects of experimental temporal lobe seizures upon hypothalamically elicited aggressive behavior in the cat. *Brain Res*, 1986. 366(1-2): p. 53-63.
34. Pliusnina, I.Z., [Role of the amygdala in the behavior of domesticated and aggressive foxes]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*, 1986. 36(6): p. 1028-33.
35. Han, Y., M.B. Shaikh, and A. Siegel, Medial amygdaloid suppression of predatory attack behavior in the cat: I Role of a substance P pathway from the medial amygdala to the medial hypothalamus. *Brain Res*, 1996. 716(1-2): p. 59-71.
36. Boll, S., et al., Processing of facial expressions and their significance for the observer in subregions of the human amygdala. *Neuroimage*, 2011. 56(1): p. 299-306.
37. Adolphs, R., Fear, faces, and the human amygdala. *Curr Opin Neurobiol*, 2008. 18(2): p. 166-72.
38. Muhlberger, A., et al., Stop looking angry and smile, please: start and stop of the very same facial expression differentially activate threat-and reward-related brain networks. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2011. 6(3): p. 321-9.
39. Kawashima, R., et al., The human amygdala plays an important role in gaze monitoring. A PET study. *Brain*, 1999. 122 (Pt 4): p. 779-83.
40. Tidey, J.W. and K.A. Miczek, Heightened aggressive behavior during morphine withdrawal: effects of d-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)*, 1992. 107(2-3): p. 297-302.
41. Brutus, M. and A. Siegel, Effects of the opiate antagonist naloxone upon hypothalamically elicited affective defense behavior in the cat. *Behav Brain Res*, 1989. 33(1): p. 23-32.

42. Panksepp, J., *Affective neuroscience. The foundations of human and animal emotions.* 2005, New York: Oxford University Press.
43. Dodman, N.H., et al., Use of fluoxetine to treat dominance aggression in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 1996. 209(9): p. 1585-7.
44. Golebiewski, H. and A. Romaniuk, The participation of serotonergic system in the regulation of emotional-defensive behavior evoked by intrahypothalamic carbachol injections in the cat. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 1985. 45(1-2): p. 25-36.
45. Shaikh, M.B., N.C. De Lanerolle, and A. Siegel, Serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{2/1C} receptors in the midbrain periaqueductal gray differentially modulate defensive rage behavior elicited from the medial hypothalamus of the cat. *Brain Res*, 1997. 765(2): p. 198-207.
46. de Almeida, R.M., et al., Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. *Eur J Pharmacol*, 2005. 526(1-3): p. 51-64.
47. Siever, L.J., *Neurobiology of aggression and violence.* *Am J Psychiatry*, 2008. 165(4): p. 429-42.
48. Smolker, R., *To touch a wild dolphin.* 2002, New York: Anchor.
49. Belyaev, D.K., A.O. Ruvinsky, and L.N. Trut, Inherited activation-inactivation of the star gene in foxes: its bearing on the problem of domestication. *J Hered*, 1981. 72(4): p. 267-74.
50. Miles, D.R. and G. Carey, Genetic and environmental architecture of human aggression. *J Pers Soc Psychol*, 1997. 72(1): p. 207-17.
51. Coccaro, E.F. and L.J. Siever, The neuropsychopharmacology of personality disorders, in *Psychopharmacology*, F.E. Bloom and D.J. Kupfer, Editors. 1995, Raven Press: New York. p. 1567-1579.
52. Seroczynski, A.D., C.S. Bergeman, and E.F. Coccaro, Etiology of the impulsivity/aggression relationship: genes or environment? *Psychiatry Res*, 1999. 86(1): p. 41-57.
53. Bandura, A., *Aggression: A social learning.* 1973, Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
54. Deater-Deckard, K., et al., Multiple risk factors in the development of externalizing behavior problems: group and individual differences. *Dev Psychopathol*, 1998. 10(3): p. 469-93.

55. Reif, A., et al., Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment. *Neuropsychopharmacology*, 2007. 32(11): p. 2375-83.
56. Campbell, A., Staying alive: evolution, culture, and women's intrasexual aggression. *Behav Brain Sci*, 1999. 22(2): p. 203-14; discussion 214-52.
57. Mukai, H., et al., Local neurosteroid production in the hippocampus: influence on synaptic plasticity of memory. *Neuroendocrinology*, 2006. 84(4): p. 255-63.
58. Mukai, H., et al., Hippocampal synthesis of estrogens and androgens which are paracrine modulators of synaptic plasticity: synaptocrinology. *Neuroscience*, 2006. 138(3): p. 757-64.
59. Graham, J.M. and C. Desjardins, Classical conditioning: induction of luteinizing hormone and testosterone secretion in anticipation of sexual activity. *Science*, 1980. 210(4473): p. 1039-41.
60. Monfort, S.L., et al., Circannual inter-relationships among reproductive hormones, gross morphometry, behaviour, ejaculate characteristics and testicular histology in Eld's deer stags (*Cervus eldi thamin*). *J Reprod Fertil*, 1993. 98(2): p. 471-80.
61. Wagner, G.C., L.J. Beuving, and R.R. Hutchinson, Androgen-dependency of aggressive target-biting and paired fighting in male mice. *Physiol Behav*, 1979. 22(1): p. 43-6.
62. Maarschalkerweerd, R.J., et al., Influence of orchietomy on canine behaviour. *Vet Rec*, 1997. 140(24): p. 617-9.
63. Nelson, R.J., An introduction to behavioral endocrinology. Second ed. 2000, Sunderland Massachusetts: Sinauer Associates.
64. Raleigh, M.J., G.L. Brammer, and M.T. McGuire, Male dominance, serotonergic systems, and the behavioral and physiological effects of drugs in vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops sabaeus*). *Prog Clin Biol Res*, 1983. 131: p.185-97.
65. Raleigh, M.J., et al., Social and environmental influences on blood serotonin concentrations in monkeys. *Arch Gen Psychiatry*, 1984. 41(4): p. 405-10.
66. Raleigh, M.J., et al., Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. *Brain Res*, 1991. 559(2): p. 181-90.
67. Horwitz, D.F. and J.C. Neilson, Blackwell's five-minute veterinary consult clinical companion: canine and feline behavior. first ed. 2007, Carlton, Victoria Australia: Blackwell Publishing.

68. Lloret, L. and S. Hayhoe, A tale of two foxes--case reports: 1. Radial nerve paralysis treated with acupuncture in a wild fox. 2. Acupuncture in a fox with aggressive and obsessive behaviour. *Acupunct Med*, 2005. 23(4): p. 190-5.
69. Han, Z., et al., Endomorphin-1 mediates 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture analgesia in the rat. *Neurosci Lett*, 1999. 274(2): p. 75-8.
70. Du, J., et al., Involvement of ERK 1/2 activation in electroacupuncture pretreatment via cannabinoid CB1 receptor in rats. *Brain Res*, 2010. 1360: p. 1-7.
71. Pilkington, K., Anxiety, depression and acupuncture: A review of the clinical research. *Auton Neurosci*, 2010. 157(1-2): p. 91-5.