DOI:10.14753/SE.2014.1780

A krónikus glükokortikoid-hiány és a korai szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszióformák, valamint a ragadozói agresszió idegrendszeri szabályozásának vizsgálata patkányban

Doktori értekezés

Tulogdi Áron

Semmelweis Egyetem
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Haller József tudományos tanácsadó, D.Sc.

Hivatalos bírálók: Dr. Kabai Péter egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Mezey Szilvia tudományos munkatárs, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Halász Béla, prof. emeritus, az MTA tagja
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Nagy György egyetemi tanár, D.Sc.
Dr. Lévay György tudományos tanácsadó, Ph.D.

Budapest
2014

DOI:10.14753/SE.2014.1780

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék **2**

1 Rövidítések, ábrák és táblázatok jegyzéke **5**

2 Bevezetés **7**

3 Irodalmi áttekintés **8**

3.1 Az agresszív viselkedés definíciója, csoportosítása 8
3.1.1 Normális és abnormális agresszió 9
3.1.2 Proaktív és reaktív agresszió 10
3.1.3 A különféle agresszióformák állatmodelljei 11

3.2 Az agresszió hormonális szabályozása 16
3.2.1 Adrenalin és tesztoszteron 16
3.2.2 A glükokortikoid-rendszer szabályozása és általános hatásai 17
3.2.3 A glükokortikoidok rövid és hosszú távú hatása az agresszióra 20
3.2.4 A krónikus glükokortikoid-hiány következtében kialakuló abnormális agresszió 22

3.3 A korai szociális zavarok hatása az agresszióra és az érzelmi működésekre 24
3.3.1 A korai szociális izoláció hatása az agresszív viselkedésre, valamint az autonóm és stresszrendszer működésére patkányban 25

3.4 Az agresszió idegrendszeri szabályozása 29
3.4.1 Az idegrendszeri szabályozó mechanizmusok vizsgálati módszerei 29
3.4.2 A fajon belüli agresszió idegrendszeri szabályozása 30
3.4.3 A ragadozói agresszió idegrendszeri szabályozása 36
3.4.4 A krónikus glükokortikoid-hiány következtében kialakuló abnormális agresszió idegrendszeri szabályozása 38

4 Célkitűzések **42**

4.1 A korai szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszió jellemzése 42
4.1.1 Milyen stressz- és autonóm működések kísérik a korai szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agressziót? 42
4.1.2 Hogyan hat a korai szociális izoláció a felnőttkori, csoportban mutatott agresszivitásra és szociális viselkedésre? Visszafordítható-e a korai szociális izoláció következtében kialakult abnormális agresszió felnőttkori reszocializációval? 42

4.2 Különféle agresszióformák idegrendszeri szabályozásának vizsgálata 43
4.2.1 A krónikus glükokortikoid-hiány következtében kialakuló abnormális agresszióhoz társuló agyi aktivációs mintázatok: van-e szerepük a ragadozói agressziót szabályozó agyrégióknak? 43
4.2.2 Mely agyterületek aktiválódnak a korai szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszió során? 44

DOI:10.14753/SE.2014.1780

4.2.3 Mely agyterületek aktiválódnak a ragadozói agresszió során patkányban? 44

5 Módszerek 46

5.1 Állatok és tartási körülményeik 46
5.1.1 Elválasztás utáni szociális izoláció 46

5.2 A kísérletek leírása 47
5.2.1 Szociálisan izolált patkányok glükokortikoid-szekréciója, autonóm működése és viselkedési jellemzői (első és második kísérlet) 47
5.2.2 Szociálisan izolált patkányok csoportban mutatott viselkedése és a felnőttkori reszocializáció hatása az izolált állatok agresszivitására (harmadik és negyedik kísérlet) 50
5.2.3 A krónikus glükokortikoid-hiány következtében kialakuló abnormális agresszió agyi mechanizmusai (ötödik kísérlet) 51
5.2.4 A szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszió agyi mechanizmusai (hatodik kísérlet) 52
5.2.5 A ragadozói agresszió agyi mechanizmusai (hetedik kísérlet) 52

5.3 Műtéti beavatkozások 53
5.3.1 Biotelemetriás jeladó beültetése és a biotelemetriás mérés 53
5.3.2 Mellékveseirtás és glükokortikoid-tabletta beültetése 55

5.4 Magatartási módszerek 55
5.4.1 Rezidens-betolakodó teszt 55
5.4.2 Viselkedés szociális csoporton belül 56
5.4.3 A ragadozói agresszió vizsgálata 58

5.5 Hormonmérés 58

5.6 Szövettani eljárások 58
5.6.1 Perfúzió 58
5.6.2 A c-Fos immunhisztokémiai jelölése és kvantitatív analízise 59

5.7 Statisztikai elemzések 60

6 Eredmények 63

6.1 Szociálisan izolált állatok glükokortikoid-szekréciója, autonóm működése és viselkedési jellemzői 63

6.2 Szociálisan izolált patkányok csoportban mutatott viselkedése és a felnőttkori reszocializáció hatása az izolált állatok agresszivitására 69

6.3 A mellékveseirtás következtében kialakuló abnormális agresszió során megfigyelt agyi aktivációs mintázatok 73

6.4 A szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszió során megfigyelt agyi aktivációs mintázatok 78

6.5 A ragadozói agresszió során megfigyelt agyi aktivációs mintázatok 85

7 Megbeszélés 91

7.1 A vizsgált paradigmákban megfigyelt különböző agresszióformák 91

DOI:10.14753/SE.2014.1780

7.2 A szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszió jellemzése 93
7.2.1 A szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszióhoz társuló glükokortikoid- és autonóm működések, a viselkedés jellemzői 93
7.2.2 A szociális izoláció hatása a felnőttkori szociális viselkedésre, a reszocializáció hatása a szociális izoláció következtében kialakult abnormális agresszióra és szociális szorongásra 96

7.3 A különböző agresszióformákban megfigyelt agyi aktivációs mintázatok 99
7.3.1 Eredményeink rövid összefoglalása 99
7.3.2 Eredményeink értékelésének módja, korlátai 100
7.3.3 A hipotalamusz aktivációs mintázatai a különböző agresszióformákban 103
7.3.4 A középagyi centrális szürkeállomány aktivációs mintázatai a különböző agresszióformákban 104
7.3.5 Az amigdala aktivációs mintázatai a különböző agresszióformákban 105
7.3.6 A prefrontális kéreg aktivációs mintázatai a különböző agresszióformákban 109
7.3.7 A monoaminerg magvak és a velük kapcsolatba hozható egyéb agyterületek aktivációja a különböző agresszióformákban 111
7.3.8 Áttekintés 112

8 Következtetések 116

9 Összefoglalás 118

10 Summary 119

11 Irodalomjegyzék 120

12 A szerző publikációinak jegyzéke 149

13 Köszönetnyilvánítás 150

DOI:10.14753/SE.2014.1780

1 Rövidítések, ábrák és táblázatok jegyzéke

Rövidítések jegyzéke

5-HT1A a szerotonin 1A receptora

ACTH adrenokortikotrop hormon

ANOVA varianciaanalízis („analysis of variance”)

DAB diamino-benzidin

GABA gamma-amino-vajsav

izo-izo a harmadik kísérlet mindvégig izolált állatai (ld. 5.2.2. fejezet)

izo-reszoc a harmadik kísérlet izolált, majd újracsoportosított állatai (ld. 5.2.2. fejezet)

K-W H Kruskal-Wallis H érték

M-W U Mann-Whitney U érték

n. sz. nem szignifikáns

NK1 neurokinin-1 receptor

PBS foszfátpuffert tartalmazó fiziológiás sóoldat, („phosphate buffered saline”)

RIA „radioimmunoassay’

vs. versus

A vizsgált agyterületek neveinek 24. ábrán alkalmazott rövidítéseit az ábraaláírásban adjuk meg, itt nem soroljuk fel. A dolgozat egyéb részeiben az agyterületek teljes nevét kiírtuk rövidítés nélkül.

DOI:10.14753/SE.2014.1780

Ábrák jegyzéke

1. ábra ..... 23. oldal
2. ábra ..... 27. oldal
3. ábra ..... 40. oldal
4. ábra ..... 48. oldal
5. ábra ..... 54. oldal
6. ábra ..... 64. oldal
7. ábra ..... 65. oldal
8. ábra ..... 66. oldal
9. ábra ..... 67. oldal
10. ábra ..... 68. oldal
11. ábra ..... 71. oldal
12. ábra ..... 72. oldal
13. ábra ..... 73. oldal
14. ábra ..... 75. oldal
15. ábra ..... 77. oldal
16. ábra ..... 78. oldal
17. ábra ..... 80. oldal
18. ábra ..... 81. oldal
19. ábra ..... 83. oldal
20. ábra ..... 86. oldal
21. ábra ..... 87. oldal
22. ábra ..... 89. oldal
23. ábra ..... 90. oldal
24. ábra ..... 101. oldal

Táblázatok jegyzéke

1. táblázat ..... 14. oldal
2. táblázat ..... 49. oldal
3. táblázat ..... 57. oldal
4. táblázat ..... 62. oldal
5. táblázat ..... 69. oldal
6. táblázat ..... 74. oldal
7. táblázat ..... 79. oldal
8. táblázat ..... 84. oldal
9. táblázat ..... 90. oldal

DOI:10.14753/SE.2014.1780

2 Bevezetés

A kóros agresszivitás komoly egészségügyi és társadalmi probléma, mechanizmusai azonban alig ismertek. E heterogén viselkedéscsoportnak elkülönítették a proaktív (hidegvérű) és a reaktív (érzelmi) formáit. E különféle agresszióformák mechanizmusainak megértéséhez hozzásegíthet a kóros humán agresszióformák etiológiai tényezőin alapuló állatmodellek vizsgálata. Minőségi jellegei alapján abnormális agressziót patkányokban először kutatócsoportunk írt le: a mellékvesék műtéti eltávolítása által kialakított alacsony, nem reaktív glükokortikoid-szint az ellenfél sérülékeny testrészeinek támadásához és eközben csökkent autonóm reaktivitáshoz vezetett, mindezek alapján ezt a paradigmát a szerzők a proaktív, hidegvérű agresszióforma modelljeként javasolták. Később szintén kutatócsoportunk figyelte meg, hogy laboratóriumi patkányok elválasztás utáni szociális izolációja szintén az ellenfél sérülékeny testrészeinek támadásához vezetett. A korai szociális élet zavara pedig szintén a kóros humán agresszióformák egy fontos etiológiai faktora.

Amennyiben az izoláció által kiváltott abnormális agresszióhoz fokozott stressz- és autonóm működések társulnak (amint ez az irodalom alapján feltételezhető), úgy ez lehet az első olyan állatmodell, amely a kóros agresszivitás reaktív, érzelmi típusának etiológiai tényezőit mutatja. Első lépésként ezt a kérdést vizsgáltuk meg, valamint azt, hogy az abnormális agresszivitást vissza lehet-e fordítani felnőttkori reszocializációval.

Ezzel párhuzamosan megvizsgáltuk az agresszió szabályozásában szerepet játszó agyterületek aktivációs mintázatait c-Fos immunhisztokémia módszerrel mind a krónikus glükokortikoid-hiány, mind pedig a szociális izoláció által indukált agresszióformákban. Mivel korábban felmerültek hasonlóságok a proaktív, hidegvérű agresszió és a macskákban, stimulációs módszerekkel részletesen vizsgált ragadozói agresszió között, ezért a ragadozói agresszió során aktiválódó agyterületeket is megvizsgáltuk patkányban c-Fos immunhisztokémia módszerrel, hogy a fenti abnormális agresszióformák mechanizmusaival pontosabban összehasonlíthassuk.

Humán vonatkozásai mellett e vizsgálatok etológiai szempontból is fontosak, hiszen a különböző agresszióformák mechanizmusainak feltárása által jobban megérthetjük a stressz hatását az agresszív viselkedésre, valamint információt nyerhetünk a populációkban jelenlévő agresszióbeli változatosság élettani mechanizmusairól.

DOI:10.14753/SE.2014.1780

3 Irodalmi áttekintés

3.1 Az agresszív viselkedés definíciója, csoportosítása

Az agressziót definiálhatjuk fenomenológiai vagy funkcionális megközelítésben. A fenomenológiai definíció szerint az agresszió olyan viselkedés, amely egy másik élő szervezet számára ártalmas [1], másképpen fogalmazva minden olyan viselkedés, melynek célja valamilyen hátrány, sérülés okozása [2, 3]. Már Darwin [4] is megfogalmazta, hogy mivel az agresszió gyakorlatilag minden, fizikailag arra alkalmas állatfajban előfordul, joggal feltételezhető, hogy van evolúciós haszna, azaz funkciója. Funkcionális értelemben az agresszió a fajtársak kiszorítása az erőforrások (pl. territórium, táplálék, ivari partner) élvezetéből, valamint ide tartozik az utódok védelme is. A kompetíció leghatékonyabb eszközének vélt agresszivitás tehát alapvetően adaptív viselkedés, hiszen hozzájárul az utódszám, s ezáltal a fitnesz növeléséhez. Mivel egy költséges viselkedésről van szó (idő, energia, sérülés veszélye), ezért a legtöbb fajban, különösen a szociális fajokban (így az emberben is), az evolúció során ritualizálódott. A ritualizált harcban rendkívül jelentős szerepe van a szociális kommunikációnak. A felek szociális jelzéseket adnak, azokat felfogják, értékelik, s ez a folyamat lehetőséget ad a visszavonulásra. Így a konfliktus direkt fizikai agresszió nélkül is lezárulhat, jelentős költségtől kímélve meg mindkét felet. A ritualizált harc a fajok agresszív viselkedési repertoárjának alapvető eleme [5].

Az agresszió nem egységes viselkedés, hanem különféle formái léteznek, ezért több szempont szerint csoportosítható. Humán esetben az agresszió megjelenése alapján elkülönítették a direkt fizikai agressziót, mely során az egyén fizikai sérülést okoz ellenfelének, a verbális agressziót (a testbeszédet is beleértve), amely az ellenfél megfélemlítésére irányuló fenyegetés (ritualizált harc), valamint az indirekt agressziót, mely során az egyén a szociális környezetet felhasználva, általában pszichológiai értelemben okoz ártalmat ellenfelének [6-9]. E kategóriák analógiáit rágcsálókban is megfigyelhetjük harapások (fizikai agresszió), különféle fenyegető magatartások (verbális agresszió) és szociális kirekesztés (indirekt agresszió) formájában.

A csoportosítás egy másik szempontja az agresszivitást kiváltó ok és az agresszivitás hátterében álló érzelmi működések. Ez alapján elkülönítették a proaktív (hidegvérű, instrumentális), valamint a reaktív (érzelmi) agressziótípusokat [10-16]. A

proaktív (hidegvérű, instrumentális) agresszió célorientált, tervszerű, kontrollált viselkedés. Általában csökkent érzelmi működésekkel, csökkent stressz- és autonóm funkcióval jár együtt. A reaktív (érzelmi) agresszió egy kihívásra (provokációra, fenyegetésre) adott reakció, amely legtöbbször kontrollálatlan dühkitörések formájában jelenik meg. Erre az agresszióformára fokozott érzelmi működések, valamint a stressz- és autonóm működések fokozódása jellemző.

Az agresszió tehát funkcióját tekintve a forrásokért folytatott versengés viselkedési eszköze, megjelenését tekintve pedig fizikai sérülés vagy valamilyen egyéb hátrány szándékos okozása, vagy az azzal való fenyegetés. Az agresszió proaktív és reaktív típusai jól elkülönülnek megjelenésük és funkciójuk alapján is.

3.1.1 Normális és abnormális agresszió

Abnormálisnak tekintjük az agressziót, ha megszegi a társadalmi szabályokat vagy a jogszabályokat, vagy ha valamilyen pszichopatológiához társul. Az abnormális agresszió hosszú távon hátrányos, negatív következményekkel jár az elkövetőre nézve. Az agresszió tehát számos esetben normális. Az indirekt és a verbális agresszió például legtöbbször nem sért jogszabályt, ugyanakkor kompetíciós előnyhöz juttathatja az egyént, tehát adaptív, normális. A súlyosság azonban önmagában nem elégséges kritérium, a viselkedés kontextusa legalább olyan fontos. Viszonylag súlyos agresszióformák is elfogadottak bizonyos esetekben, például önvédelem esetén, rendvédelmi szervek képviselőjétől, vagy bizonyos sportesemények során (pl. ökölvívás), míg hétköznapi helyzetekben enyhébb formák is elítélendők. Például fizikai agresszióval reagálni arra, hogy rosszul adtak vissza a boltban, természetesen nem tekinthető normális viselkedésnek, és nem is adaptív, hiszen a tettes akár börtönbe is kerülhet, de szociális támogatottságát is elveszítheti, hiszen barátai, ismerősei valószínűleg elfordulnak tőle. (Ez részükről egy társadalmilag elfogadott, indirekt agresszió, ami ebben a helyzetben egy természetes, adaptív viselkedési válasz, hiszen eltávolítják közelükből a potenciálisan veszélyes egyént.) Azt mondhatjuk tehát, hogy az adott helyzetnek megfelelő mértékű és minőségű agresszív viselkedés normális, az adott helyzetnek nem megfelelő, a társadalmi szabályokat megszegő agresszióforma abnormális, kóros [17].

Valószínű, hogy abnormális agresszió a természetes állatpopulációkban is előfordul. Bár ezt szisztematikusan még nem vizsgálták, abnormális agresszióhoz

vezető körülmények (pl. erős stresszhatás bizonyos kritikus életszakaszokban) valószínűleg a természetben is előfordulnak.

Ugyanakkor érdemes megjegyezni, hogy az abnormális agresszió sok esetben csak bizonyos környezetben maladaptív. Egy erős korai stresszhatásra kialakuló felnőttkori fokozott agresszió egy stresszes, például forrásokban erősen limitált környezetben akár adaptív is lehet. A kialakuló viselkedésbeli változás tehát tulajdonképpen tekinthető a kedvezőtlen környezethez való alkalmazkodásnak is. Ebben a megközelítésben a megváltozott viselkedés ebben a környezetben adaptív, „normális" körülmények között pedig maladaptív, tehát abnormális lehet [18].

3.1.2 Proaktív és reaktív agresszió

Úgy tűnik, hogy az abnormális, kóros agresszió is felosztható (a) proaktív, hidegvérű, instrumentális, célorientált, tervszerű, kontrollált, előre megfontolt szándékkal, gátlások nélkül elkövetett agresszióra, valamint (b) reaktív, érzelmi, hirtelen felindulásból elkövetett, érzelmileg túlfűtött, dühkitörésszerű, impulzív, kontrollálatlan agresszióra [19-21]. E felosztás nemcsak a viselkedés megjelenése alapján megalapozott, hiszen ezen agresszióformák élettani mechanizmusai is jelentősen eltérőek [22].

A proaktív (hidegvérű, instrumentális) agresszió általában csökkent érzelmi működésekkel, csökkent stressz- és autonóm funkcióval jár együtt. Ez az agresszióforma jellemző többek között a viselkedészavarban szenvedő gyermekekre és az antiszociális személyiségzavarban szenvedő felnőttekre. A súlyosan agresszív, antiszociális személyiségzavarban szenvedő emberek plazmában mért kortizolszintje mintegy fele volt annak, amit a nem agresszív, antiszociális személyiségzavarban szenvedők, illetve a kontroll populáció plazmájában mértek [23]. A viselkedészavarban szenvedő gyerekek plazmában mért kortizolszintje ugyancsak negatívan korrelált agresszivitásukkal [24]. Tartósan agresszív kamaszok ébredéskori kortizolszintje éveken keresztül vizsgálva is rendszeresen alacsonyabb volt a nem agresszív kontrollcsoporthoz képest. Ez specifikus volt az agresszióra, egyéb antiszociális jellemvonásokra nem teljesült [25]. Súlyosan agresszív bűnözők ezzel párhuzamosan csökkent autonóm stresszválaszt mutattak: alacsonyabb szívfrekvencia-reaktivitás és a bőr vezetőképességének kisebb változása volt jellemző rájuk [26]. Raine elmélete szerint ezekben a pszichiátriai zavarokban az agresszivitás fő oka az, hogy hiányoznak azok a

belső emocionális gátak, amelyek az agresszivitást korlátoznák. Ezeknél az embereknél a csökkent glükokortikoid-szintek és a minimális autonóm reakciók mellett a szociális élet zavarait is megfigyelték, többségük komplex szociális fóbiában szenvedett. Jelen dolgozat szempontjából fontos, hogy a pszichiátriai irodalomban a szerzők többsége ezt az agresszióformát „predátoros agressziónak" nevezi („predatory aggression") [19]. Ennek oka az, hogy a ragadozók zsákmányszerző viselkedése szintén egy hidegvérű, célorientált viselkedés, amely mérsékelt autonóm és stresszreaktivitással jár együtt [27].

A reaktív (érzelmi) agresszió legtöbbször fokozott autonóm és stresszreaktivitással jár együtt. Ez az agresszióforma jellemző például az időszakos robbanékony zavarban („intermittent explosive disorder"), a depresszióban, a posztttraumatikus stresszrendellenességben, illetve bizonyos függőségi kórképekben (alkohol, kokain) szenvedő egyénekre. Erre az élettani jelenségre számos tanulmány utal, így például gyermekek társaik által értékelt agresszivitása pozitívan korrelált reggeli kortizolszintjükkel [28]. Egy házaspárokat vizsgáló tanulmányban a férfiak agresszivitása magasabb vérnyomással társult [29], míg egy nagyléptékű metaanalízis rámutatott az agresszivitás és a kardiovaszkuláris reaktivitás (vérnyomás, szívritmus) pozitív kapcsolatára [30].

Az agresszivitásnak az érzelmi háttér alapján történő szétválását nemrégiben magyarországi mintán is megerősítették [31].

3.1.3 A különféle agresszióformák állatmodelljei

A normális agresszió nem igényel kezelést, az abnormális formák azonban komoly problémát jelentenek mind az egyén, mind a társadalom számára, ezért kezelést igényelnek. A jelenleg elérhető kezelési módok (viselkedésterápia, farmakológiai kezelések) enyhébb esetekben hatékonyak, de súlyosabb esetekben nem kielégítőek, ezért a mechanizmusok megismerése és potenciális új gyógymódok kifejlesztése elengedhetetlen [32-36]. Bár a humán agresszivitás mechanizmusainak vizsgálata nélkülözhetetlen eredményekre vezetett, jelentős korlátai vannak. A humán agresszió ugyanis elsősorban közvetett, korrelációra épülő módszerekkel (bűnügyi és pszichiátriai statisztikák, kérdőívek útján) vizsgálható. Számos vizsgálatban fiktív ellenfelek ellen folytatott különféle játékok közben vizsgálták az agresszió élettani mechanizmusait. A direkt fizikai agresszió mechanizmusai azonban emberben közvetlenül nem vizsgálhatók, ezért nélkülözhetetlen a megfelelő állatmodellek vizsgálata.

Kezdetben a humán abnormális agresszióra a normális agresszió túlzott megnyilvánulásaként tekintettek, ezért a természetes agresszió laboratóriumi vizsgálata által szolgáltatott eredmények alapján próbálták megérteni a kóros agresszivitás mechanizmusait is. A természetes agresszió laboratóriumi vizsgálata során tanulmányozták az úgynevezett szociális, rangsorral kapcsolatos agressziót, a zsúfoltság által indukált agressziót, a kompetíciós agressziót (pl. szomjaztatás után az ivóvízért folytatott küzdelem), az anyai agressziót (utódok védelme) és az elektromos sokk által indukált agressziót. Mindezek mellett azonban a legelterjedtebb a territoriális agresszió vizsgálata, erre épül a rezidens-betolakodó teszt [37]. E tesztet megelőzően a vizsgálandó hím patkány (a rezidens) egyedül él a tesztdobozban, amit saját territóriumaként kezel, ezért a teszt során behelyezett, általában nála kisebb betolakodót megtámadja. Ez a módszer lehetővé teszi, hogy az agressziót kontrollált körülmények között, a teszt idejére koncentráljuk. Az abnormális agresszió több állatmodellje is erre az agressziótesztre épül.

A természetes agresszió részletes vizsgálata során írták le az ún. támadó (offenzív) és védekező (defenzív) típusú agressziót [38, 39]. Támadó jellegű agresszió jellemző egy domináns egyedre egy alárendelt egyeddel szemben (például a rezidens állat a betolakodóval szemben), mely során a harapások mintegy 90 %-a az ellenfél nem sérülékeny testrészeire (hátára és oldalára) irányul. Ezzel szemben védekező jellegű agresszió jellemző a gyengébb félre, például a betolakodóra a rezidenssel szemben, különösen ha több nagyobb hím által alkotott kolóniába kerül be, s ezáltal élete veszélyben van. Ilyenkor a harapások elsősorban az ellenfél sérülékeny testrészire (fej, torok, has) irányulnak. Egyes szerzők a védekező agresszió csoportjába sorolják az anyai agressziót (a kölykeit védő anya agresszivitását az idegen betolakodóval szemben) és a ragadozó elleni védekezést is, hiszen az egyed (vagy kölykei) élete itt is veszélyben van, és a viselkedés a fentihez hasonló (sérülékeny testrészek támadása).

Később kiderült, hogy a kóros emberi agresszivitás hátterében olyan abnormális élettani működések állnak, amelyek a normális agresszivitásra nem jellemzőek. Mivel a fejlesztések főleg a természetes agresszió laboratóriumi vizsgálatára épültek, valószínűleg ez az oka annak, hogy a rendelkezésre álló farmakonok csak az enyhébb formákat enyhítik specifikusan, a súlyos eseteket csak nemspecifikus módon, szedatív dózisokkal lehet csökkenteni. Mindezek felismerése után kezdtek megjelenni az

abnormális agresszivitás állatmodelljei. Egy állatmodellt akkor tekinthetünk az abnormális agresszió modelljének, ha a kezelés, aminek következtében kialakul a viselkedés, etiológiailag egy abnormális humán agresszióformához teszi azt hasonlatossá, valamint ha legalább egy teljesül az alábbi fenomenológiai kritériumok közül: (a) a fajspecifikus szabályokat figyelmen kívül hagyja (pl. a támadások csökkent előrejelzése, nőstény egyedek támadása, sérülékeny testrészekre irányuló támadások, nem megfelelő helyzetben mutatott támadások), (b) nem veszi figyelembe az ellenfél szociális jelzéseit (pl. a támadás folytatása miután az ellenfél megadta magát), (c) ellentmondásos viselkedési változások jelennek meg (pl. a védekező magatartás és az agresszivitás együttes fokozódása), (d) az agresszivitás mértéke jelentősen meghaladja az adott helyzetben normálisnak tekinthető szintet [40]. Láthatjuk, hogy az (a)-(c) pontok minőségi kritériumok, amelyek egyértelműen abnormalitásra utalnak, míg a (d) pont csak mennyiségi változást fogalmaz meg, így ha ez a kritérium önmagában jelentkezik, az abnormalitás megítélése nem teljesen egyértelmű. Éppen ezért jelen munkában az agresszivitás minőségi változásaival járó állatmodellekre koncentrálunk, s ezeket az 1. táblázatban foglaljuk össze, az abnormalitás bizonyításának időrendjében.

Bizonyos állatmodelleket a proaktív (hidegvérű, instrumentális) humán agresszióval tartanak analógnak, másokat a reaktív (érzelmi) agresszióval. Az elkülönítés alapja a viselkedés érzelmi háttere (a viselkedést kísérő stressz- és autonóm működések) [40].

Haller és kutatócsoportja írta le 2001-től kezdődően azt az abnormális agressziót, amleyet a mellékveseirtás következtében kialakuló glükokortikoid-hiányos állapot indukált [17, 41-47]. Ez volt az első olyan paradigma, amelyben részletesen leírták patkányokban az agresszió minőségi változásait. Ezek az állatok a rezidens-betolakodó tesztben rezidensként harapásaik jelentős részét az ellenfél sérülékeny testrészeire irányították, amely nem felel meg a fajspecifikus szabályoknak, hiszen ebben a helyzetben az offenzív jellegű agresszió lenne megfelelő (nem pedig a védekező, defenzív jellegű). Emellett támadásaik előrejelzése is csökkent. Mivel ez a modell a proaktív (hidegvérű, instrumentális) agresszió két etiológiai faktorát is reprodukálta (krónikusan alacsony, nem reaktív glükokortikoid-szint, valamint csökkent autonóm reaktivitás), ezért a proaktív agresszió modelljének javasolták a szerzők. Ezt a modellt a későbbiekben részletesen ismertetjük, hiszen a jelen dolgozat egyik alapját adja.

1. táblázat. A kóros agresszió etiológiai tényezőin alapuló állatmodellek fő paraméterei

Kezelés	Faj	A támadások abnormális jellemzői	A minőségében abnormális támadások első bizonyítása	Glükokortikoid-, ill. autonóm működés	A modellezett humán etiológiai tényező
Krónikus glükokortikoid-hiány	Patkány	Sérülékeny testrészek támadása, a támadások előrejelzésének csökkenése	2001 [41]	Csökkent	Csökkent autonóm és stresszreaktivitással járó antiszociális agresszió [23]
Agresszióra szelektált vonalak	Egér	Támadásszám több mint tízszeres; sérülékeny testrészek, nőstények, szubmisszív egyedek támadása	2003 [48]	Csökkent	Öröklött agresszív vonások [49]
Korai szociális izoláció	Patkány	Támadásszám kétszeres; sérülékeny testrészek támadása, a támadások előrejelzésének csökkenése; ellentmondásos agresszivitás: agresszió és védekezés egyszerre fokozódik	2008 [50]	Nem ismert (az irodalom alapján valószínűleg fokozott)	Korai szociális elhanyagoltságból fakadó problémák az agresszivitásban [51]
Alacsony szorongásra szelektált vonalak	Patkány	Támadásszám kétszeres; sérülékeny testrészek, nőstények, altatott egyedek támadása	2012 [52]	Fokozott	Az érzelmi élet zavaraiból fakadó agresszió [53]
Fokozott szorongásra szelektált vonalak	Patkány	Sérülékeny testrészek támadása	2012 [52]	Csökkent	Az érzelmi élet zavaraiból fakadó agresszió [53]

A táblázat Haller [40] munkája nyomán készült.

DOI:10.14753/SE.2014.1780

A genetikailag szelektált hiperagresszív egérvonalat 1971-től kezdődően hozták létre [54], s évtizedekkel később kiderült, hogy támadásmintázatuk abnormális, hiszen nőstényeket és az altatott ellenfelet is megtámadták, valamint figyelmen kívül hagyták az ellenfél szociális jelzéseit, támadásaikat a legtöbb esetben akkor sem hagyták abba, amikor ellenfelük alárendelt pozíciót mutatott [48]. A mellékveseirtott patkányokhoz hasonlóan támadásaik jelentős részét az ellenfél sérülékeny testrészeire irányították [55]. Később kiderült, hogy ezek az állatok csökkent autonóm alapaktivitást mutatnak [56]. Etiológiai szempontból tehát ez a modell is a proaktív (hidegvérű, instrumentális) agresszióval mutat analógiát. Megjegyzendő, hogy nincs tudomásunk olyan vizsgálatról, amely bármelyik agressziómodellben a proaktív (hidegvérű, instrumentális) agresszió másik fontos etiológiai faktorát, az agresszió célorientáltságát, tervszerűségét vizsgálta volna rágcsálókban, így erről a szempontról egyelőre nincs információnk.

Számos fajban igazolták már, hogy a korai szociális izoláció az agresszió fokozódását okozza (pl. patkány [57], bölcsőszájú hal [58], rhesus makákó [59]). Tóth és mtsai. [50] voltak az elsők, akik elválasztástól kezdve szociális izolációban nevelt laboratóriumi patkányokban részletesen megvizsgálták a támadások minőségi jellemzőit, és kimutatták, hogy nemcsak mennyiségi fokozódás jellemző az izolált patkányok agresszivitására, hanem minőségi változások is: (a) rezidensként a sérülékeny testrészek támadása (az ebben a helyzetben normális offenzív helyett defenzív típusú támadás), (b) a támadások előrejelzésének csökkenése (a fajspecifikus szociális szabályok megsértése), (c) ráadásul a védekező magatartás növekedése is (ellentmondásos viselkedési változások). Ezek az állatok tehát szintén abnormális agressziót mutatnak, és a szakirodalom alapján feltételezhető, hogy mindehhez fokozott autonóm és stresszreaktivitás társul [60-62]. Jelen munkában többek között ez utóbbit vizsgáltuk. Tudomásunk szerint ugyanis korábban nem született publikáció olyan állatmodellről, amely a reaktív (érzelmi) abnormális agresszió etiológiai faktoraival analógiát mutat. Erről a modellről később szintén részletesen lesz szó, hiszen ez a modell adja a jelen dolgozat másik fontos alapját.

E munka megírása közben, a dolgozat alapjául szolgáló publikációk megjelenése után közölte eredményeit Beiderbeck és mtsai. [52], amelyek szerint a megemelt keresztpalló tesztben mutatott alacsony szorongásra szelektált patkányvonalak nemcsak mennyiségileg fokozott agressziót mutatnak [63], hanem támadásmintázatuk minőségi

jellegei alapján is abnormálisnak tekinthetők: rezidensként jellemzőek az ellenfél sérülékeny testrészeire irányuló támadások, valamint nőstények és altatott egyedek támadása is. Viselkedésükre fokozott glükokortikoid-alapszint és stresszreaktivitás jellemző. Ezzel szemben a fokozott szorongásra szelektált vonalra a viselkedési változások közül csak a sérülékeny területek támadása jellemző, a glükokortikoid-alapszint pedig csökkent [63]. Az alacsony szorongásra és a fokozott szorongásra szelektált patkányvonalak tehát tulajdonképpen két külön modellnek tekinthetők, míg az első a reaktív (érzelmi) agresszióhoz hasonlít, az utóbbi a proaktív (hidegvérű, instrumentális) típusú agresszióval analóg.

Az itt felsoroltakon kívül tudomásunk van még néhány olyan kísérleti elrendezésről, amely az agresszió mennyiségi növekedése alapján potenciális modellje lehet az abnormális agressziónak, ám ezek további vizsgálata szükséges lenne, különös tekintettel a viselkedés minőségi változásaira. Ide tartozik az alkoholfogyasztás által felfokozott agresszió [64], a nem hozzáférhető ellenfél bemutatása által felfokozott agresszió [65, 66], az elvárt jutalom elmaradása által okozott frusztráció következtében felfokozott agresszió [67, 68], a vadon élő populációkban előforduló hiperagresszív egyedek fokozott agresszivitása, különösen a győzelemhez való hozzászoktatás után [69], a serdülőkori ismételt szociális vereség hatására, felnőttkorban megjelenő, kontextusfüggően fokozott, illetve csökkent agresszió [70], az anabolikus szteroidokkal való kezelés [71, 72], a kokainnal való kezelés [73], az amfetamin-kezelés [74], illetve az anyai gondozás rendszeres megvonása (ún. „maternális szeparáció” [75]) által felfokozott agresszió (mindezek részletes összefoglalása: [40, 69].

3.2 Az agresszió hormonális szabályozása

3.2.1 Adrenalin és tesztoszteron

Cannon [76] klasszikus munkássága folytán sokáig az adrenalint tartották az agresszió legfontosabb szabályozó hormonjának (Cannon-féle vészreakció, „fight or flight”, „harcolj vagy menekülj!”). Ma már tudjuk, hogy az adrenalin nem jut át a vér-agy gáton. Ugyanakkor az adrenalin és a noradrenalin három, egymástól független, de azonos irányba ható rendszeren keresztül készíti fel a szervezetet egy váratlan helyzetben történő reakcióra: a centrális noradrenerg rendszeren, a szimpatikus idegrendszeren, valamint az adrenalin hormonhatásain keresztül. Fő hatásaik az

energiamobilizálás (a vércukorszint emelése), az éberségi szint fokozása (vérnyomás, szívritmus), a fájdalomérzet csökkentése, az érzékszervek (szaglás, látás) érzékenyítése által a környezeti ingerek hatékonyabb feldolgozása (összefoglaló: [77]). Mindezek a folyamatok nem agresszióspecifikusak, hanem számos más viselkedést is befolyásolnak.

Az agresszióra ható hormonok közül a tesztoszteron és a glükokortikoid-rendszer hatásáról rendelkezünk a legtöbb információval. A tesztoszteron laboratóriumi rágcsálókban a legtöbb vizsgálatban fokozta az agresszivitást. A legtöbb fajban a hímek általában agresszívebbek a nőstényeknél, de ehhez szükség van a születéskori, a kamaszkori és a felnőttkori megfelelő tesztoszteronszintre is [78]. A kasztráció az agresszió csökkenésével járt, valamint tesztoszteronnal való kezelés az agresszió fokozódását eredményezte [79]. A humán tanulmányok esetében azonban sok ellentmondó eredmény született, s később kiderült, hogy a tesztoszteron sok esetben csak akkor játszik szerepet, ha a glükokortikoid-szint alacsony [80], illetve egyes szerzők szerint a tesztoszteron/glükokortikoid arány határozza meg a kóros agresszió megjelenését [81]. Úgy tűnik tehát, hogy a tesztoszteron szerepe az agresszió szabályozásában humán esetben kevésbé meghatározó, s többnyire nem önmagában, hanem a glükokortikoid-rendszerrel együtt fejti ki hatásait.

3.2.2 A glükokortikoid-rendszer szabályozása és általános hatásai

A glükokortikoid-rendszer működését számos tanulmány hozta összefüggésbe a kóros agresszivitással, s jelen dolgozat egyik alapját is ez a rendszer adja, ezért részletesen tárgyaljuk.

Az általános adaptációs szindróma fogalmát Selye [82] vezette be a tudományos köztudatba, s később ő illette ezt a jelenséget a „stressz” névvel. Számos publikációjában foglalkozott a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely, mint a stresszválaszt meghatározó hormonális rendszer működésének megértésével, és ez máig a neuroendokrinológia egyik intenzíven vizsgált területe (pl. [83, 84]). A szervezetet ért stresszhatás következtében a hipotalamikus paraventrikuláris mag kissejtes régióiból kortikotropint felszabadító hormon („corticotropin releasing hormone”, CRH) és arginin-vazopresszin (AVP) szabadul fel, melyek a portális keringésen keresztül a hipofízis elülső lebenyének (adenohipofízis) kortikotrop sejtjeit stimulálva kiváltják az adrenokortikotrop hormon (ACTH) felszabadulását. Ez a véráramba jut, és a mellékvese kéregállományában termelődő, szteránvázas glükokortikoidok (emberben főként

kortizol, patkányban főként kortikoszteron) felszabadulását serkenti. Ennek a tengelynek minden szintje negatív visszacsatolással visszahat minden fölötte lévő szintre, így védekezik a rendszer a túlzott működés („túllövés”) ellen. A felszabaduló glükokortikoidok sok célszerven fejtik ki hatásukat. A vér-agy gáton könnyen átjutnak, és az agyban is számos helyen, számos sejttípusra hatnak.

A glükokortikoidok elválasztása ritmikus, és ez a ritmicitás több időbeli léptékben valósul meg. Az évszakos (szezonális) ritmusnak az évszakos viselkedésbeli és aktivitásbeli eltérések szabályozásában lehet szerepe. Fajonként eltérő irányú, emberekben nem kimutatható jelenség [85, 86]. A glükokortikoid-elválasztás napi (diurnális) ritmusát ezzel szemben számos állatfaj mellett emberekben is leírták: az aktív periódus elején (embernél reggel-délelőtt, patkánynál az éjszaka első óráiban) a legmagasabb, és az inaktív napszakban a legalacsonyabb a glükokortikoid-szint [87]. Legfontosabb szerepe valószínűleg az élettani folyamatok szinkronizációjában van. Szintén megfigyelhető egy gyors, ultradián ritmus, amely fajtól függően mintegy 80-120 perces, s amelyre szintén jelentős amplitúdó jellemző [88]. Ennek a jelentősége valószínűleg abban rejlik, hogy az idegrendszernek általában ritmikus hatásokra van szüksége a megfelelő működéshez.

A glükokortikoidok hatásait a szubcelluláris mechanizmusuk alapján elkülönítették genomiális és nemgenomiális hatásokra. A genomiális hatások szélesebb körben kutatottak. A glükokortikoidok a sejtmembránon átjutva citoplazmatikus receptorokhoz kötődnek. A létrejövő receptor-glükokortikoid komplex bejut a sejtmagba, ahol – transzkripciós faktorként – számos gén promóter régiójában található glükokortikoid-reszponzív szakaszhoz kötődve szabályozza azok átíródását. Ez a hatás lassan alakul ki, és hosszú távú: minimum 25-30 percre, de akár napokra, hetekre van szükség a hatás megjelenéséhez, amely hatás órákon, napokon, de akár egész életen keresztül is fennállhat [89]. Ebben a folyamatban két citoplazmatikus receptor szerepéről van számottevő információnk [90]. A nagy affinitású mineralokortikoid-receptorok a normális glükokortikoid-alapszintek esetén gyakorlatilag telítettek, és elsősorban a homeosztázis fenntartásáért felelősek. A kisebb affinitású glükokortikoid-receptorok csak stresszhelyzetben, a megemelkedett glükokortikoid-szintek hatására aktiválódnak, és fejtik ki hatásaikat, amely hatások elsősorban a homeosztázis helyreállítására irányulnak [90].

A glükokortikoidoknak azonban a genomiális hatásoknál számottevően gyorsabb hatásai is kimutathatók, ezek nemgenomiális úton valósulnak meg. A nemgenomiális hatásoknak több útja van. A receptorfüggetlen hatások között említhetjük a membrán fizikai tulajdonságainak (fluiditás) megváltoztatásán keresztül érvényesülő hatásokat, ezáltal a glükokortikoidok különböző membránfehérjék (kationpumpák, receptorok) működését befolyásolhatják [91, 92]. Ugyanakkor a glükokortikoidoknak a citoplazmatikus glükokortikoid-receptorhoz történő kötődésekor nemcsak a genomiális hatásmechanizmus indul be, hanem a receptorral addig komplexet alkotó kinázok felszabadulása nemgenomiális úton többek között a mitogén-aktiválta proteinkináz (MAP-kináz) rendszert is befolyásolja [93]. Ezenkívül úgy tűnik, hogy a glükokortikoid-receptornak és a mineralokortikoid-receptornak is létezik membránhoz kötött formája, amiken nemgenomiális úton hatnak a glükokortikoidok, sőt, G-protein-kapcsolt receptorokon kifejtett hatásuk is valószínűsíthető [94, 95].

Sapolsky a glükokortikoidok hatásait funkciójuk szerint négy fő csoportba sorolta, ezek a permisszív, serkentő, szupresszív és preparatív hatások [96]. Az alapszintnek permisszív (megengedő) hatásai vannak, amelyek a szervezet rendelkezésre állását biztosítják (főleg genomiális úton), hogy szükség esetén a stresszválasz gyorsan kialakulhasson. A stresszhatásra megemelkedő glükokortikoid-szint serkentő hatásai lehetővé teszik az adott kihívással való megküzdést, a homeosztázis helyreállítására tett próbálkozást. Így például a stressz rövid távon fokozza az agressziót, a lokomotoros aktivitást, a szaporodást, a stresszhelyzethez kötődő tanulást és memóriát, valamint csökkenti a szorongást (főleg a glükokortikoidok gyors, nemgenomiális hatásai révén). Amennyiben sikerül a megküzdés, a glükokortikoidok szupresszív hatásainak köszönhetően visszaáll az alapállapot (negatív visszacsatolás révén megakadályozzák a „túllövést”), majd a preparatív hatásoknak köszönhetően a szervezet felkészül egy esetleges következő kihívásra (főleg lassú, genomiális hatások révén). Amennyiben nem sikerül megküzdeni a stresszorral, és a magas glükokortikoid-szint krónikusan fennáll, passzív válaszok, adaptációs betegségek alakulnak ki: az agresszió, a szaporodás, a tanulás és memória általában csökken, ezzel együtt a szorongás, a depresszió és bizonyos pszichoszomatikus betegségek kialakulásának valószínűsége nő.

3.2.3 A glükokortikoidok rövid és hosszú távú hatása az agresszióra

A glükokortikoidok gyors hatásait vizsgáló tanulmányok legnagyobb részében a glükokortikoidok fokozták az agresszivitást, nemgenomiális mechanizmusok útján. Kutatócsoportunk korábbi eredményei szerint akut glükokortikoid-injekció néhány percen belül fokozta az agresszivitást a rezidens-betolakodó tesztben, a kortikoszteronszintézis gátlása pedig az agresszió csökkenését okozta, s mindezek a következmények valószínűleg a központi idegrendszeri hatások révén jöttek létre [97]. Az agresszív viselkedés és a kortikoszteron-szekréció között egy gyors, nemgenomiális úton ható, pozitív visszacsatolás feltételezhető, amelyen keresztül e két folyamat kölcsönösen erősíti egymást egy agresszív interakció során [98]. A rezidens-betolakodó tesztben mutatott agresszivitás mértéke összefüggött a kortikoszteron cirkadián és ultradián ritmusával: a kortikoszteronszint emelkedésekor a leszálló fázishoz képest fokozódott az agresszivitás [99, 100]. Nagyon fontos azonban, hogy a kortikoszteronnak stabil szociális csoportokban, tehát szociális kihívás hiányában nem volt hatása az agresszióra [101], sőt alárendelt állatokban az alárendelt viselkedés fokozódását okozta [102]. Kutatócsoportunk e korábbi eredményeiből az a következtetés vonható le, hogy a glükokortikoidok szerepe valószínűleg az adott kihívásra adott megfelelő válasz gyors kiváltásában jelentkezik, nem pedig egyes specifikus viselkedési válaszok kiváltásában.

Kortikoszteron-kezelések utáni különböző időpontokban alkalmazott fehérjeszintézis-gátlással mutatták ki azt, hogy az agresszivitás serkentésében a gyors, nemgenomiális hatások szerepét mintegy 20 perccel később már a lassabb, genomiális hatások veszik át [97]. Az agyban a genomiális hatásokban kulcsszerepet játszó mineralokortikoid- és glükokortikoid-receptorok eloszlása eltérő, de az érzelmi funkciók szabályozásában is fontos limbikus területeken (a hippokampusz, az amigdala, a szeptum és a prefrontális kéreg területén) mindkét receptor jelen van, és jelentős szabályozó funkciót lát el [18, 103, 104]. Ezek az agyterületek kulcsfontosságúak az agresszió szabályozásában is (részletesen ld. később). Emellett számos, az agresszió szabályozásában szerepet játszó gén promótere tartalmaz glükokortikoid-reszponzív szakaszt, így e gének kifejeződése folyamatosan a glükokortikoidok genomiális kontrollja alatt áll. Ilyen jól ismert gének az agresszió szabályozásában fontos szerepet játszó szerotonin 1A, 2A receptorok, vazopresszin V1a receptor, valamint a proszociális viselkedésért is felelős oxitocin receptor génje [105-108]. Az agresszió vonatkozásában

legtöbbet tárgyalt neurotranszmitter-rendszer a szerotoninrendszer, ezért vegyünk innen egy példát: a limbikus területeken posztszinaptikus receptorként jelen lévő szerotonin 1A receptor kifejeződését a glükokortikoidok gátolják. Kortikoszteron adása csökkenti, a mellékvesék eltávolítása jelentősen fokozza a receptor mRNS-ének de novo expresszióját a hippokampuszban, s ez utóbbi folyamat alacsony glükokortikoid-dózissal visszaállítható [109, 110]. Mivel a szerotonint az agresszió egyik fő gátló neurotranszmitterének tartják (ld. később), ez egy lehetséges útja a glükokortikoidok agressziófokozó hatásának (a szerotoninrendszeren keresztül).

Az itt felsoroltakon kívül számos más, az idegrendszer alapvető strukturális és funkcionális tulajdonságait meghatározó génre hatnak a glükokortikoidok [111]. Az energiaháztartásban, a jelátviteli folyamatokban, az idegsejt felépítésében, a vezikulák dinamikájában, a neurotranszmitterek katabolizmusában, a sejtkapcsolatokban, a glükokortikoid-jelátvitel önszabályozásában szerepet játszó gének, valamint számos neurotrofikus faktor (például az agresszió szabályozásában szerepet játszó BDNF) a glükokortikoidok szabályozása alatt áll, tehát a glükokortikoidok kulcsfontosságúak az idegrendszer integritásának és stabilitásának fenntartásában [112]. Ez alapján feltételezhető, hogy mind a krónikusan alacsony, mind a krónikusan magas glükokortikoid-szint következtében súlyos változások állnak be az idegrendszer működésében, de a felépítésében is. Egy-egy példát említve: a mellékvesék irtása a hippokampuszban fokozott apoptózishoz vezetett, ami az információfeldolgozás mérhető romlását okozta, s mindez alacsony dózisban adott kortikoszteronnal megakadályozható volt [113, 114]. Krónikus stressz ugyanakkor szintén csökkentette a sejtek túlélését és a felnőttkori sejtosztódást a hippokampuszban, de a sejtek alakja és nyúlványszerkezetük is megváltozott ugyanezen az agyterületen [115]. Végeredményben mindezek a változások közvetett úton feltételezhetően hatással vannak az érzelmi funkciókra és így az agresszív viselkedésre is.

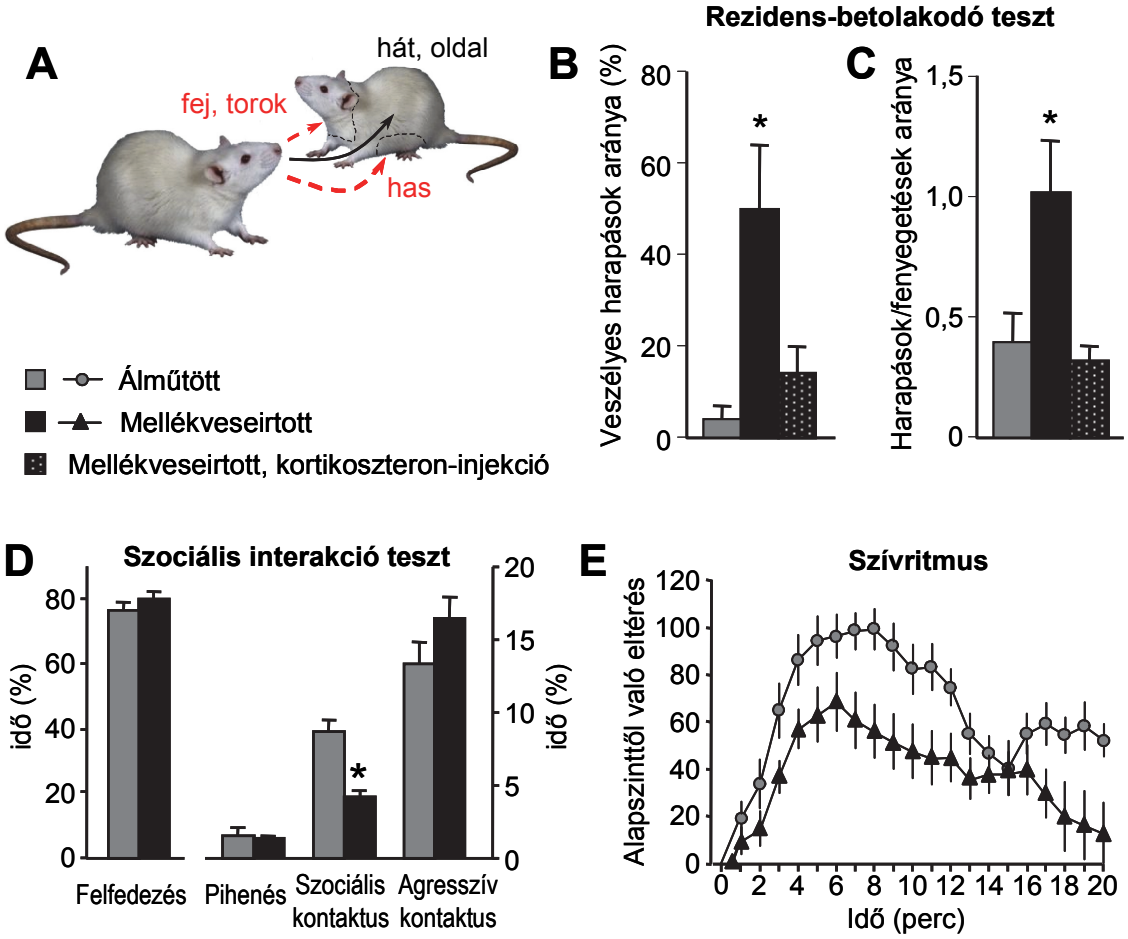
A krónikus glükokortikoid-adagolás csökkentette az agresszivitást és fokozta a szubmisszivitást [116]. Egy agresszív interakció hatására mindkét félben nőtt a kortikoszteron-szint, ám míg a győztes állatok alapszintje hamarosan visszaállt, a vesztes állatok kortikoszteron-szintje az interakció után is magas maradt [117]. Ezzel összefüggésben az agresszív interakció után kortikoszteronnal kezelt patkányok a következő napon fokozott szubmisszivitást mutattak [118]. Mindez arra utal, hogy a

krónikusan magas glükokortikoid-szint – ami akár szociális vereség élményéből is adódhat – csökkenti az agresszivitást és fokozza a szubmisszivitást.

3.2.4 A krónikus glükokortikoid-hiány következtében kialakuló abnormális agresszió

Haller és mtsai. [41] írták le először, hogy a mellékvesék eltávolítása és egy glükokortikoid-tabletta beültetése által előidézett krónikusan alacsony, nem reaktív glükokortikoid-szint abnormális támadásmintázathoz vezet laboratóriumi patkányokban. A glükokortikoid-tabletta beültetésére azért volt szükség, mert a glükokortikoidok teljes hiánya olyan mértékű neuronpusztuláshoz vezet (például a hippokampusz területén, ld. előző fejezet), amely akár végzetes is lehet az állat számára. A mellékveseirtott patkányok agresszivitásának abnormális jellegét a viselkedés több minőségi változása támasztotta alá. Bár agresszivitásuk mennyiségileg nem változott, a mellékveseirtott patkányok a rezidens-betolakodó tesztben, rezidensként harapásaik jelentős részében (40-70 %) az ellenfél sérülékeny testrészeit támadták (fej, torok, has; ezek az ún. veszélyes harapások; 1. A-B ábra). Ez arra utal, hogy ezek az állatok nem az adott kontextusnak megfelelő agresszív választ mutatták, ugyanis ebben a domináns helyzetben az offenzív típusú agresszivitás, azaz a nem sérülékeny testrészekre irányuló harapások tekinthetők normálisnak. A mellékveseirtott patkányok kevésbé jelezték előre harapásaikat (1. C ábra), ez szintén a defenzív típusú agresszió jellemzője, ebben a domináns helyzetben nem felel meg a fajspecifikus szabályoknak. Mindkét változás helyreállítható volt kortikoszteron adásával, tehát a viselkedési változás oka valószínűleg a kortikoszteron-hiány volt. Ezekre az állatokra szociális visszahúzódás jellemző: a szociális interakció tesztben, amelyben két hasonló kezelést kapott állat egy mindkettőjük számára semleges területen találkozik, a szociális kontaktusok időtartamának csökkenése volt megfigyelhető a mellékveseirtott állatokban (1. D ábra) [43]. Szociális kihívás hatására (a rezidens-betolakodó teszt alatt és a szociális interakció tesztben is) a mellékveseirtott állatok autonóm reaktivitása (a szívritmus emelkedése) az álműtött kontrollokhoz képest kisebb mértékű volt (1. E ábra), ugyanakkor ez nem járt együtt a mozgásaktivitás változásával, tehát nem a kisebb fizikai terhelés eredménye volt [43]. Érdekes, hogy a mellékveseirtás nem szociális kontextusban (a megemelt keresztpalló tesztben) nem okozott változást a szorongásban, sem pedig az autonóm reaktivitásban. Szintén fontos, hogy a glükokortikoid-szint akut

csökkentése (a glükokortikoid-szintézist gátló metirapon szisztémás adásával) csak mennyiségileg csökkentette az agressziót, annak minőségi jellemzőjére (veszélyes harapások aránya) nem volt hatással, és az autonóm reaktivitást is csak nem szignifikáns mértékben csökkentette. Akut glükokortikoid-hiány esetén tehát nem alakult ki abnormális agresszió, ennek megjelenéséhez krónikus glükokortikoid-elégtelenség szükséges, és valószínűleg a genomiális mechanizmusok átrendeződése állhat a hátterében [43].



1. ábra. A krónikus glükokortikoid-hiány (mellékveseirtás és kortikoszteron-tabletta beültetése) következtében kialakuló, alacsony szívfrekvencia-emelkedéssel együtt járó, abnormális agresszió és szociális deficit [41, 43]. A) A fej, torok és has sérülékeny testrészek, az ezekre irányuló harapásokat együtt veszélyes harapásoknak tekintették a szerzők. B) A krónikus glükokortikoid-hiány a veszélyes harapások arányának növekedését okozta a rezidens-betolakodó tesztben, és ez akut kortikoszteron-injekcióval visszaállítható volt. C) A krónikus glükokortikoid-hiány a harapások/fenyegetések arányát a harapások irányába tolta el, tehát csökkent a harapások előrejelzése. Ez szintén visszaállítható volt egy akut kortikoszteron-injekcióval. D) A glükokortikoid-hiányos patkányok kevesebb időt töltöttek szociális viselkedéssel a szociális interakció tesztben. E) Szociális tesztben (mind a rezidens-betolakodó tesztben, mind a szociális interakció tesztben) csökkent szívritmus-emelkedés volt jellemző a glükokortikoid-hiányos patkányokra, és az alapszint is hamarabb visszaállt. *Szignifikáns különbség az álműtött kontrollhoz képest, ill. a kortikoszteron-injektált csoporthoz képest is ($p < 0,05$).

A krónikus glükokortikoid-hiány által indukált abnormális agresszió tehát a proaktív (hidegvérű, instrumentális) humán agresszióval fenomenológiailag (veszélyes harapások, csökkent szociális jelzések) és etiológiailag is (alacsony, nem-reaktív glükokortikoid-szint, csökkent autonóm reaktivitás) analógiát mutatott, ez alapján a proaktív (hidegvérű, instrumentális) agresszió állatmodelljének javasolták [17, 40]. Az idegrendszeri mechanizmusok vizsgálata ebben a modellben segíthet megérteni a proaktív (hidegvérű, instrumentális) agresszió mechanizmusait [42, 44-47, 119, 120].

3.3 A korai szociális zavarok hatása az agresszióra és az érzelmi működésekre

Számos vizsgálat szerint a kóros agresszivitás hátterében nagyon gyakran valamilyen korai életszakaszban elszenvedett szociális probléma áll. A legfontosabb kockázati tényezők az elhanyagolás (fizikai és/vagy pszichés), a bántalmazás (fizikai és/vagy pszichés) és a családon belüli erőszak tapasztalása (akár csak tanúként) [121]. Egy közel ezer fős retrospektív vizsgálatban mind a fizikai, mind a pszichés elhanyagolás szignifikáns prediktora volt a serdülőkori erőszakos viselkedésnek [51]. Hasonlóan nagy mintán, szintén retrospektív vizsgálatban mutatták ki azt, hogy az alkalomszerű bántalmazással, elhanyagolással szemben a krónikus bántalmazás és elhanyagolás hatása az agresszióra és a szociális visszahúzódásra fokozottabb [122]. Hasonlóan nagy elemszámú, ám ezúttal prospektív vizsgálatban azt találták, hogy a gyermekkori fizikai bántalmazás 90 %-kal, az elhanyagolás 60 %-kal növeli a fiatalkori vagy felnőttkori erőszakos bűncselekmény elkövetésének valószínűségét [123].

A korai szociális zavarok azonban nem specifikusan az agresszióra hatnak, számos pszichiátriai problémával hozhatók összefüggésbe: depresszióval, szorongással, skizofréniával, alkohol- és drogfüggőséggel, személyiségzavarokkal, stb. [124-131]. Ezek többségében tünet lehet az agresszió is.

A korai szociális zavarok hatására sok esetben találtak megváltozott autonóm és stresszreaktivitást, illetve ezeknek a rendszerek a megváltozott alapműködését. Azokban a nőkben és férfiakban, akik gyermekként a II. világháború során elszakadtak szüleiktől, felnőttkorban a stressztengely fokozott alapaktivitását mérték (ACTH- és kortizol-alapszint), és pszichoszociális kihívás által kiváltott stresszreaktivitásuk is fokozott volt [132]. Romániai árvaházakból örökbefogadott gyermekek esetében szintén fokozott

kortizolszintet találtak, és ez a szint pozitívan korrelált az árvaházban töltött idő hosszával [133]. Megjegyzendő, hogy a változás iránya nem egyértelmű, hiszen bizonyos vizsgálatokban a korai stresszhatásokat csökkent kortizolszintekkel hozták összefüggésbe [134].

A kérdés, hogy vajon visszafordíthatók-e a korai szociális élet zavaraiból adódó kóros viselkedésformák az élet későbbi szakaszaiban, régóta foglalkoztatja az orvosi és a laboratóriumi kutatókat egyaránt. Mind a szociális szorongás, mind az agresszió területén vannak sikeres farmakoterápiás módszerek, de az eredmények messze nem kielégítőek [34, 36, 135, 136]. A szociális szorongás pszichoterápiás módszerekkel kezelhető, és a kezelés hatása akár éveken át fennmaradhat [137]. Egy átfogó metaanalízis alapján elmondható, hogy az elérhető pszichoterápiás kezelések hatásossága a farmakoterápia hatásosságához hasonló, s ezeknél némiképp jobb eredmények jelenleg e kettő kombinációjával érhetők el [135]. Az agresszió kezelése problematikusabb. Különféle pszichoterápiás módszerekkel értek el eredményeket [33, 35], ugyanakkor felmerült a kezelések esetleges negatív hatása is [138, 139].

3.3.1 A korai szociális izoláció hatása az agresszív viselkedésre, valamint az autonóm és stresszrendszer működésére patkányban

A korai szociális élet zavarainak modellezésére leggyakrabban alkalmazott módszerek a patkányok (és egyéb laboratóriumi állatok) elválasztás utáni szociális izolációja [140], az anyai gondozás hosszabb-rövidebb ideig tartó, egyszeri vagy rendszeres megvonása („maternális szeparáció”, [141]), valamint az anyától való korai elválasztás [142]. Ezek a kezelések számos vizsgálatban fokozták az agresszivitást [57, 143, 144]. Ugyanakkor ezek a környezeti hatások számos következménnyel járnak egyéb viselkedésformákra nézve is: hatnak a szorongásra, a szociális viselkedésre, az új környezetben mutatott aktivitásra stb. [140, 142, 145].

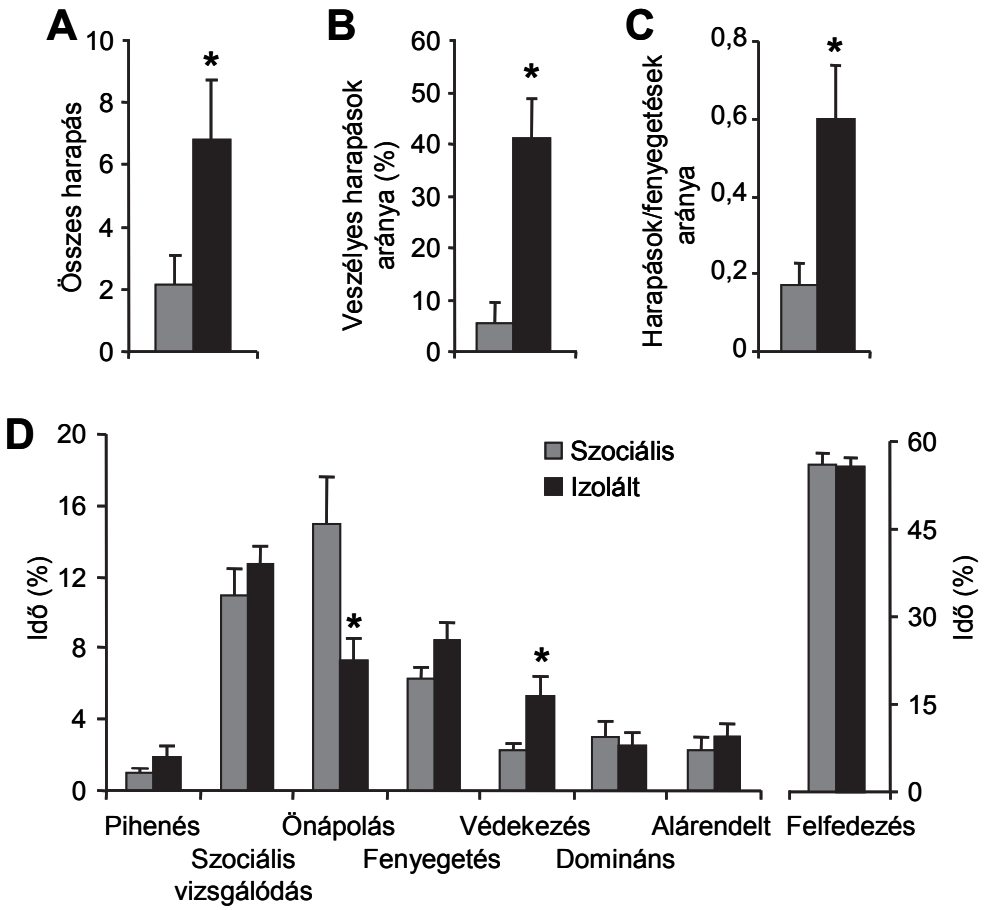
A fenti paradigmák közül az elválasztás utáni szociális izoláció a legszélesebb körben vizsgált modellje a korai szociális zavaroknak. A korai szociális izoláció számos eddig vizsgált fajban fokozta az agresszivitást [57-59, 146]. Emellett akár egy hét izoláció is elég volt ahhoz, hogy csökkentse a patkányokban egy ismeretlen fajtárshoz való közeledés mértékét egy semleges területen [147]. Két hétig tartó izolációnak kitett patkányok felnőttkorban, alárendelt helyzetben több sérülést szenvedtek el szociálisan

nevelkedett fajtársaikhoz képest [62], aminek az lehetett az oka, hogy hasonló kezelés jelentősen csökkentette a szubmisszív (alárendelt) viselkedés megjelenését a betolakodókban [61]. Mindez a fajspecifikus kommunikáció jelentős sérülésére utal.

Úgy tűnik tehát, hogy a környezeti hatások, amelyek az egyedet a fejlődése során érik, jelentős mértékben befolyásolják a felnőttkori szociális viselkedést és agresszivitást. Az abnormális agresszió modelljeinek javasolt korábbi állatmodellek azonban nem foglalkoztak a korai szociális környezet hatásaival, mint etiológiai faktorral (mellékvese-irtás: hormonális hatások, genetikai szelekció: genetikai hatások).

Szociális izolációban nevelt laboratóriumi patkányokban az agresszivitás minőségi jellemzőit kutatócsoportunk vizsgálta meg először [50]. Egyrészt megerősítést nyert az agresszió mennyiségi fokozódása, hiszen az izolált állatok esetében mintegy két és félszeresére nőtt a harapások száma (2. A ábra). Másrészt ezek az állatok a rezidens-betolakodó tesztben rezidensként harapásaik jelentős hányadát a náluk kisebb betolakodó sérülékeny testrészeire (fej, has, torok) célozták (veszélyes harapások, 2. B ábra). Mivel ebben a szituációban ezek az állatok egyértelműen domináns helyzetben voltak, itt az offenzív típusú agresszivitás felelt volna meg a fajspecifikus szabályoknak, azaz a nem sérülékeny testrészek (hát, oldalak) támadása [38, 39]. Az izolált állatok támadásmintázata tehát nem az adott kontextusnak megfelelő, ezért abnormálisnak tekinthető. Ráadásul az izolált állatok harapásaik jelentős részét nem jelezték előre (2. C ábra). Ez arra utal, hogy az izolált állatok szociális kommunikációja is sérült, és ez szintén nem felel meg a fajspecifikus szabályoknak, hiszen a ritualizált harcnak ebben a helyzetben meg kellene előznie a tényleges támadást, a visszavonulás lehetőségét biztosítva a gyengébb fél részére. A veszélyes harapások arányának növekedése és a támadásra figyelmeztető jelzések arányának csökkenése mellett ezek az állatok paradox módon fokozott védekező (defenzív) viselkedést is mutattak a szociális csoportokban nevelkedett kontrollokhoz képest (2. D ábra). Ez azt mutatja, hogy a szociális izoláció hatására ellentmondásos viselkedési változások alakulnak ki, amely szintén az izolált állatok viselkedésének abnormalitására utal.

DOI:10.14753/SE.2014.1780



2. ábra. Az elválasztás utáni szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszió [50]. A rezidens-betolakodó tesztben az izolált állatok A) harapásainak száma magasabb volt, mint a szociális kontrolloké, B) harapásaik jelentős részét az ellenfél sérülékeny testrészeire irányították (veszélyes harapások), és mindez C) a fenyegetés, tehát a támadások előrejelzésének csökkenésével járt együtt. D) Mindemellett az izolált állatok védekező magatartása fokozódott, ami a szociális kommunikáció zavarára, agresszivitásuk ellentmondásosságára utal. *Szignifikáns különbség a szociális kontrollhoz képest ($p < 0,05$).

Az izolált patkányok agresszivitása tehát a humán abnormális agresszióra több fenomenológiai (veszélyes harapások, a szociális szabályok figyelmen kívül hagyása, a kontextusnak nem megfelelő, ellentmondásos viselkedés) és etiológiai (korai szociális zavarok) szempontból is hasonlít. A krónikus glükokortikoid-hiány által indukált abnormális agresszióval összevetve megállapítható, hogy az izolált állatok viselkedése megjelenésében bizonyos mértékben hasonlít arra (veszélyes harapások arányának növekedése, figyelmeztető jelzések arányának csökkenése), ugyanakkor bizonyos paraméterekben különbözik attól (harapások mennyiségi növekedése, defenzivitás fokozódása). Felmerül a kérdés, hogy vajon milyen élettani folyamatok kísérik ezt a viselkedést: vajon az izolált patkányok agresszivitása hasonlítható-e az abnormális

agresszió proaktív (hidegvérű, instrumentális) típusához, vagy éppen ellenkezőleg, a reaktív (érzelmi) típusú agresszióhoz hasonlít? Erre közvetlen bizonyíték még nincs, de a stressz- és az autonóm funkciók alapműködésének és reaktivitásának vizsgálata segíthet a kérdés megválaszolásában.

Szakirodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy az izolált állatok fokozott stresszreaktivitást mutatnak. A korai szociális izoláció általános motoros hiperaktivitást okoz [148]. Nem szociális stressz hatására fokozott ACTH-alapszintet és stresszreaktivitást találtak izolált patkányokban [149]. Agresszív interakcióban pedig betolakodóként fokozott kortikoszteron- és adrenalinreaktivitást, valamint fokozott ultrahangos vokalizációt mutattak az izolált patkányok a szociálisan nevelkedett fajtársakhoz képest [61, 62]. Mindezek az izolált állatok szociális kihíváshoz társuló fokozott stressz- és autonóm reaktivitására utalnak. Ezek alapján azonban még nem jelenthetjük ki, hogy az izolált állatok agresszivitása az abnormális agresszió reaktív (érzelmi) típusának felel meg. E kérdés megválaszolásához az autonóm működésekre utaló élettani és viselkedési paraméterek (szívritmus, testhőmérséklet, mozgásaktivitás) agresszióteszt alatt történő regisztrálása (ahogyan a glükokortikoid-hiányos modell esetében is történt), illetve hormonmérések (kortikoszteron alapszintek és reaktivitás) vihetnének közelebb. Ez egyúttal magyarázatot adna a két, különböző tényezők (krónikus glükokortikoid-hiány ill. szociális izoláció) által indukált abnormális agresszió közötti viselkedésbeli hasonlóságokra és különbségekre is.

Humán vizsgálatokban a gyermekkorban elszenvedett szociális zavarok tartós funkcionális és strukturális változásokat okoztak több agyterületen, így az agresszió szabályozásában kiemelkedően fontos prefrontális kéregben és az amigdalában is [150-152]. Ugyanakkor patkányok korai szociális izolációja a mediális amigdala térfogatának és az itt lévő idegsejtek méretének a csökkenését okozta [153]. Emellett szerotonerg, dopaminerg és glutamáterg változásokat is leírtak több agyterületen [140]. A korai szociális izoláció következtében kialakult abnormális agresszió során aktiválódó agyterületek vizsgálata újabb, átfogó eredményeket szolgáltathatna e viselkedés szabályozásának megértéséhez.

3.4 Az agresszió idegrendszeri szabályozása

3.4.1 Az idegrendszeri szabályozó mechanizmusok vizsgálati módszerei

Állatokban az agresszió szabályozásának idegrendszeri mechanizmusait kezdetben léziós és stimulációs vizsgálatokkal tárták fel [154-156]. A léziós vizsgálatokban egy agyterület kiesése révén következtethetünk annak funkciójára. Ha a lézió fokozza az agressziót, feltételezhető, hogy az adott agyterület gátló funkcióval bír, és fordítva: ha egy terület léziója csökkenti az agressziót, akkor az agyterület serkentő hatása feltételezhető. A lézió hátránya, hogy kiirtja az adott területen áthaladó idegrostokat is. A stimulációs vizsgálatokban elektromos vagy kémiai stimuláció útján közvetlenül következtethetünk egy agyterület funkciójára. Az elektromos stimuláció általában stimulálja az áthaladó rostokat is, a kémiai stimuláció (pl. egy receptor agonistájával) legtöbbször csak az adott területen lévő bizonyos sejttípusokra hat. Mind a léziós, mind a stimulációs kísérletek előnye, hogy az ok-okozati viszonyokra is rávilágítanak, hátrányuk, hogy a viselkedésvizsgálatot műtét előzi meg (lézió vagy elektróda, kanül beültetése), valamint az elektromos stimulációs kísérletekben további zavaró tényező az állat fején lévő korona, és az elektromos vezeték, amely összeköti az elektródát a stimuláló berendezéssel. Ezenkívül kifinomult eszközt és jelentős fizikai szaktudást is igényel. Könnyen lehet, hogy e technika helyét hamarosan átveszik az optogenetikai módszerek, amelyek neuroanatómiai specificitása sokkal jobb [157].

Az 1990-es években terjedt el az azonnali korai gének immunhisztokémiai (vagy in situ hibridizációs) vizsgálata [158, 159]. A c-Fos egy azonnali korai gén, amely akkor fejeződik ki, amikor az idegsejtet valamilyen jelentős hatás éri. A c-Fos mRNS-ét mintegy 5 perccel az esemény után lehet kimutatni a sejtmagban, mintegy 30 perccel az esemény után már a citoplazmában lokalizálódik, majd hamar elbomlik. A fehérjetermék a képződése után gyorsan a sejtmagba jut, ahol transzkripciós faktorként számos gén átíródását szabályozza. A fehérjetermék sejtmagbeli koncentrációja a sejtet ért hatás után mintegy egy órával éri el a maximumát, három órával a hatás után kezd csökkenni, 4-6 óra múlva általában már nem mutatható ki [160]. Mindezek alapján a c-Fos fehérje immunhisztokémiai jelölése alkalmas és széles körben alkalmazott módszer az egy bizonyos kezelés hatására aktiválódott idegsejtek láthatóvá tételére, s a jelölt sejtmagok megszámolása révén kvantitatív analízisre is lehetőséget ad. A módszer

előnye, hogy a viselkedéstesztet nem zavarja semmilyen invazív tényező (megelőző műtét, elektromos vezeték stb.), ráadásul nagyléptékű aktivációs „térkép” készíthető sejtszintű felbontásban; hátránya ugyanakkor, hogy az ok-okozati viszonyokat nem mutatja: nem tudjuk eldönteni, hogy az adott agyterület aktivációjának következménye az adott viselkedés, vagy a viselkedés következménye az adott agyterület aktivációja, esetleg egy harmadik tényező váltja ki mindkettőt egymástól függetlenül stb. További zavaró tényező lehet az állat agyában a viselkedésteszt után (de még a perfúzió előtt) lejátszódó folyamatok hatása, amely tehát inkább az esemény „feldolgozására” vonatkozik, nem magára az eseményre, de a módszer által esetleg kimutatható c-Fos aktivációt eredményez. Mindezekkel együtt jelenleg a neuronális aktiváció vizsgálatának egyik legpontosabb eszköze a c-Fos aktiváció térképezése.

A humán agresszió idegrendszeri mechanizmusainak tanulmányozása szintén lehetséges léziók útján. A vizsgált léziók többnyire baleset, háborús sérülés, tumor, neurodegeneratív betegségek, illetve ritkábban pszichoműtétek következtében keletkeztek [161-163]. Néhány stimulációs vizsgálat is fellelhető az irodalomban [164]. Napjainkban azonban legelterjedtebb az in vivo strukturális (anatómiai) és funkcionális képalkotó eljárások alkalmazása. Ilyen módszerek a mágneses magrezonancia képalkotás (MRI), a funkcionális mágneses magrezonancia képalkotás (fMRI), pozitronemissziós tomográfia (PET), az egyfoton-emissziós számítógépes tomográfia (SPECT) [165]. Ezek előnye, hogy nem invazívak, és hogy az anatómiai vizsgálatokon túl az idegszövet funkcionális jellemzőit is képesek kvantifikálni (vérátáramlás, anyagcsere stb.). Hátrányuk, hogy napjainkban még viszonylag költségesek, felbontásuk még elmarad az állatokon elvégezhető, invazív vizsgálatok felbontásától, valamint a vizsgált alanynak mozdulatlanul kell feküdnie a vizsgálat ideje alatt, így az elvégezhető viselkedésvizsgálatok meglehetősen korlátozottak. Mindezekkel együtt számos nélkülözhetetlen eredményt szolgáltattak e módszerek a szociális viselkedés agyi mechanizmusait illetően [166-168].

3.4.2 A fajon belüli agresszió idegrendszeri szabályozása

Az agresszió szabályozásának fő tengelye az amigdala – hipotalamusz – középagyi centrális szürkeállomány által alkotott tengely, amelyet a limbikus rendszer, az agytörzsi monoaminerg magvak és egyéb agyterületek modulálnak [27, 169].

3.4.2.1 A hipotalamikus támadási terület

A mediobazális hipotalamuszban, a fornixhoz képest mediálisan helyezkedik el az úgynevezett hipotalamikus támadási terület, amelynek elektromos stimulációjával a legtöbb eddig vizsgált fajban, így például halakban, hüllőkben, madarakban, macskákban, majmokban és emberben is agresszív viselkedést lehetett kiváltani [164, 170-174]. Patkányban ez az egyetlen agyterület, ahonnan megbízhatóan ki lehetett váltani a fajtárs ellen irányuló támadást [175-177]. Ez egy funkcionális agyterület, melynek elhelyezkedését Lammers és mtsai. [178] pontosan körülhatárolták patkányban, mozgatható elektródákkal történő elektromos stimuláció segítségével. Az ő munkájuk alapján szemléltetjük a hipotalamikus támadási terület elhelyezkedését a 24. ábrán. A hipotalamikus támadási terület stimulációjával kiváltott viselkedési válasz nem pusztán egy motoros válasz: gumiból készült patkányformájú játékot nem támadtak meg a stimulált patkányok [176]. Kutatócsoportunk korábbi vizsgálataiban ez az agyterület a természetes territoriális agresszió során (a rezidens-betolakodó tesztben) jelentős c-Fos aktivációt mutatott [42, 47]. Sokáig úgy gondolták, hogy egérben nem létezik a hipotalamikus támadási terület, végül optogenetikai stimulációval a többi fajhoz hasonlóan elhelyezkedő, de szűkebb hipotalamikus terület ingerlésével sikerült agressziót kiváltani [157]. Az így stimulált egerek azonban élettelen tárgyakat is megtámadtak, például egy felfújt gumikesztyűt.

A hipotalamusz emberben is fontos szerepet játszik az agresszió szabályozásában. E terület elektromos stimulációjával agresszív választ váltottak ki egy esettanulmányban [164]. Ugyanezen agyterület krónikus stimulációjával, amely tulajdonképpen egy funkcionális léziónak felel meg, szintén csökkenthető az agresszivitás [179, 180]. Ezt sokáig a gyógyászatban is kihasználták, hiszen a hipotalamusz műtéti eltávolításával hatékonyan gyógyítottak (és igen korlátozott számban napjainkban is gyógyítanak) olyan súlyos eseteket, amelyek semmilyen más kezelésre nem reagáltak [161, 181].

A hipotalamikus támadási terület beidegzése széles körű, számos, az agresszió szabályozásában szerepet játszó agyterületről kap bemenetet, így többek között a prefrontális kéreg, a laterális szeptum, a „bed nucleus of the stria terminalis”, a mediális amigdala, a középagyi centrális szürkeállomány, a dorzális raphe mag és a locus coeruleus felől [182]. Ezzel együtt a hipotalamikus támadási terület számos, az

agresszió szabályozásában szerepet játszó agyterületre küld rostokat, így többek között minden fent felsorolt agyterületre is a prefrontális kéreg kivételével, ez utóbbit valószínűleg a mediodorzális talamusz magon keresztül éri el a támadási területről érkező információ [183]. A hipotalamikus támadási terület afferens és efferens kapcsolatai tehát jelentősen átfednek, ez alapján oda-vissza ható agyi körök szerepe feltételezhető az agresszió szabályozásában [182].

3.4.2.2 A középagyi centrális szürkeállomány

A középagyi centrális szürkeállomány elektromos stimulációjával macskában agresszív viselkedést váltottak ki [27]. Patkányban e terület stimulációjával nem sikerült agressziót kiváltani, de a stimuláció jelentősen csökkentette azt az ingerlési küszöbértéket, amely a hipotalamikus támadási területen agressziót vált ki, így tehát patkányban is az agressziót facilitáló szerepe feltételezhető [27]. E terület irtása után macskában már nem sikerült agressziót kiváltani a hipotalamikus támadási terület ingerlésével, míg patkányban nem akadályozta meg ezt a választ, csak jelentősen megnövelte az ahhoz szükséges ingerlési küszöböt. Feltételezhető tehát, hogy a középagyi centrális szürkeállománynak mindkét fajban fontos szerepe van az agresszió szabályozásában, és e szerepe macskákban kulcsfontosságú. Ezt erősítette meg az is, hogy ez a terület jelentős c-Fos aktivációt mutatott agresszív interakcióban [42]. A centrális szürkeállomány dorzális és ventrális régióinak eltérő funkcióit írták le az agresszivitás szabályozásában. A terület dorzális részének a fajon belüli agresszivitás szabályozásában, míg a ventrális régiónak a ragadozói agresszióban való szerepét írták le [27]. Talán nem véletlen egybeesés, hogy a centrális szürkeállomány dorzális részét a fokozott autonóm működésekkel, míg a ventrális régiót inkább a csökkent autonóm működésekkel hozták összefüggésbe [184, 185]. Ez a terület glutamáterg és aszpartáterg serkentő bemenetet kap a hipotalamikus támadási területről, fontosabb kimenetei pedig a locus coeruleus, valamint a nucleus tractus solitarii, ezeken keresztül valószínűleg befolyásolja az agresszióval együtt járó autonóm változásokat, valamint az agytörzsi motoros magvakon keresztül a viselkedés tényleges végrehajtásában lehet szerepe [156].

3.4.2.3 Az amigdala

Az amigdala a limbikus rendszer részeként kiterjedt limbikus kapcsolatokkal rendelkezik, jelentős bemenetet kap a prefrontális kéreg felől is, funkciója szerint pedig az érzelmi és kognitív működések egyik legfontosabb integrátora, s egyben ezek

közvetítője többek között a hipotalamikus támadási terület felé [156, 186]. Macskában stimulációs kísérletekben részletesen vizsgálták az amigdaláris magok működését [156]. A mediális amigdala a stria terminalis-on keresztül vetít a hipotalamikus támadási területre, és az úgynevezett „P anyag" („Substance P") neurotranszmitter segítségével serkenti az ott lévő neuronokat Neurokinin-1 (NK1) receptorokon keresztül. Az agresszió hipotalamikus támadási terület ingerlésével történő kiváltásának ingerlési küszöbértékét ezzel egybehangzóan a mediális amigdala elektromos stimulációja jelentősen csökkentette, tehát e terület facilitálta az agressziót [187]. Patkányban a rezidens-betolakodó tesztben a mediális amigdala jelentős c-Fos aktivációt mutatott [42].

Az amigdala szerepe a humán agresszió szabályozásában is kulcsfontosságú. Egy tanulmány szerint az amigdala epilepsziás rohamok alatt vagy azt megelőzően történő abnormális elektromos aktivitása gyakran dühkitörésekhez vezet [188]. Többek között ez a megfigyelés vezetett ahhoz, hogy az amigdala műtéti irtásával jelentős eredményeket értek el az egyéb kezelésekre nem reagáló, súlyosan agresszív betegek gyógyításában [181, 189, 190]. Később az in vivo anatómiai és funkcionális képalkotó eljárások elterjedése vezetett sok új ismerethez. A legtöbb olyan pszichiátriai zavarban, amelyre agresszivitás jellemző, fokozott amigdala-aktivációt mértek emocionális ingerek hatására, így a „borderline" személyiségzavarban, a gyermekek viselkedészavarában, az ellenkező-kihívó magatartásban, az időszakos robbanékony zavarban, az antiszociális személyiségzavarban, pszichopatákban [10, 191-193]. Fontos megjegyezni ugyanakkor, hogy néhány tanulmányban az amigdala csökkent aktivációját figyelték meg erős érzelmi töltetű feladatok elvégzése közben, ezek az esetek olyan betegpopulációknál fordultak elő, amelyekre proaktív (hidegvérű, instrumentális) agresszivitás jellemző [194, 195]. Beszámíthatatlanság miatt el nem ítélt gyilkosok esetén hasonló helyzetben a jobb- és baloldali amigdala aktivitásának egyensúlya borult fel [196]. Időszakos robbanékony zavarban szenvedő, agresszív epilepsziás betegekben és „borderline" személyiségzavarban szenvedőkben az amigdala csökkent térfogatát mutatták ki [197, 198]. A néhol látszólag ellentmondásos eredmények oka az lehet, hogy jelenleg – felbontásukból adódóan – még sem az anatómiai, sem a funkcionális humán képalkotó eljárások nem képesek elkülöníteni az amigdala különböző almagjait, amelyek (az állatkísérletes eredmények alapján) feltételezhetően jelentősen eltérő kapcsolatrendszerrel és funkciókkal bírnak [199]. E módszerek felbontása azonban

egyre javul, nemrégiben egy tanulmányban külön vizsgálták az amigdala dorzális és ventrális régióját: a dorzális amigdala térfogata az impulzivitással, míg a ventrális amigdala térfogata az agresszivitással korrelált [200].

3.4.2.4 A prefrontális kéreg

A prefrontális kéreg funkciója sokrétű. Bizonyos személyiségjegyek (például az impulzivitás), a szociális helyzetek értékelése és a döntéshozatal ezen agyterülethez köthetők. A legtöbb vizsgálat eredménye szerint az agresszió szempontjából gátló funkcióval bír. Erre az agyterületre először Phineas Gage világhírű esete hívta fel a figyelmet [201]. Phineas Gage egy megbízható, precíz vasútépítő volt, akinek egy baleset során a koponyáján átrepülő vasrúd a prefrontális kéreg lézióját okozta. A balesetből könnyen és gyorsan felépült, intelligenciája nem változott, de ingerlékennyé és kiszámíthatatlanná vált, a szociális helyzetek értékelésének képessége jelentősen romlott, mindezek miatt állását elvesztette. Több későbbi – nagy mintákat is vizsgáló – tanulmány szerint a prefrontális lézió a hétköznapi helyzetek értékelésének zavarait és az agresszió fokozódását okozta [202, 203]. Negyvenhárom, funkcionális és anatómiai képalkotó eljárásokat alkalmazó tanulmány metaanalízise szerint az erőszakos, antiszociális viselkedés következetesen összefüggött a prefrontális kéreg csökkent működésével és csökkent térfogatával [204]. A fentiek alapján is az feltételezhető, hogy az alsóbb agyrégiókból (hipotalamusz, amigdala, agytörzs) eredeztethető agresszív indíttatásokat a prefrontális kéreg gátló hatása tartja kontroll alatt [205]. Egy másik elmélet szerint a szociális ingerek értékelése után a prefrontális kéreg az adott helyzettől függően gátolhatja vagy akár stimulálhatja is az agressziót, és a kóros agresszió mögött közvetetten a nem megfelelő helyzetértékelés áll [206-208]. Anatómiai és funkcionális vizsgálatokban is a kórosan agresszív egyénekben az amigdala és a prefrontális kéreg kapcsolata, működésük szinkronizáltsága sérült, amely szintén magyarázhatja a zavart helyzetértékelést, illetve az agresszió gátlásának csökkenését [209, 210].

A prefrontális kéreg irtása patkányban is az agresszió fokozódását okozta [211]. Macskákban a prefrontális kéreg elektromos stimulációja megemelte az agresszió hipotalamuszból történő kiváltásához szükséges ingerlési küszöböt [156]. Úgy tűnik tehát, hogy a prefrontális kéreg e fajokban is gátolja az agressziót. Ez a gátlás történhet a prefrontális régió és a hipotalamikus támadási terület között meglévő közvetlen kapcsolaton keresztül vagy multiszinaptikus kapcsolatokon keresztül [156, 182].

3.4.2.5 Egyéb agyterületek

Az agresszió monoaminerg elmélete szerint a raphe magvakban termelődő szerotonin szerepe olyan fontos az agresszió szabályozásában, hogy minden más agyterület e rendszeren keresztül fejti ki hatását [212]. Az első vizsgálatok csökkent szerotoninműködést találtak agresszív állatokban és emberekben [213, 214]. Később sok vizsgálat megerősítette, hogy a szerotonin alapvetően gátolja az agressziót, de itt is születtek ennek ellentmondó eredmények [215]. A szerotonin alapvetően kétféle módon jut el az agy különböző területeire: a dorzális raphe magból eredő vékony rostok szinte az egész agyat behálózva, nemszinaptikus transzmisszión keresztül mintegy „hangolják" az agy állapotát, míg a medián raphe magból származó vastag rostok többnyire szinaptikus kapcsolatokat képeznek, több agyterületen. A szerotoninnak számos receptora van, amelyeknek elhelyezkedése agyterület- és sejttípus-specifikus. E receptorok agonistáival illetve szerotoninvisszavétel-gátlókkal az enyhébb agresszióformák kezelése viszonylag sikeres, a súlyos agresszióformák viszont általában nem reagálnak ezekre a kezelésekre. Ilyen, az agresszivitás terápiájában alkalmazott farmakon például a szerotonin 5-HT1A receptorának parciális agonistája, a buspiron [34, 216]).

A dopaminrendszert, így többek között a ventrális tegmentális területet és a nucleus accumbens-t szintén kapcsolatba hozták az agresszióval, hiszen az agresszió, és különösen a győzelem, a megfigyelések szerint működésbe hozza az agyi jutalmazó rendszert [217]. A ventrális tegmentális terület vetít a laterális szeptumba is, amelynek szerepét az agresszió szabályozásában szintén régóta feltételezik. A laterális szeptum jelentős, közvetlen bemenetet ad a hipotalamikus támadási területre [182], és léziója provokáció esetén azonnali támadáshoz vezetett [218].

A locus coeruleus egy noradrenerg mag, amely szintén közvetlenül vetít a hipotalamikus támadási területre, a középagyi centrális szürkeállományból pedig közvetlen bemenetet kap [156, 182]. Az agresszió szabályozásában valószínűleg a készenléti állapot, az autonóm funkciók szabályozásán keresztül játszik szerepet.

A hipotalamikus paraventrikuláris magnak, mint a stressztengely kulcsfontosságú elemének szerepét a hormonális szabályozásról szóló fejezetben részletesen tárgyaltuk.

3.4.3 A ragadozói agresszió idegrendszeri szabályozása

Szűkebb etológiai értelemben az agresszió intraspecifikus viselkedés, ezért a zsákmányállat elejtése nem tartozik az agresszió fogalmába. A viselkedés-neurobiológiai szakirodalom azonban – különösen a humán vizsgálatokban – sok esetben ennél tágabb definíciót használ: nem csak a más faj egyedeire irányuló, de még a tárgyak ellen irányuló, ártó szándékú vagy sérülést okozó viselkedést is agressziónak tekinti. Ennek megfelelően a viselkedés-neurobiológiai szakirodalomban elterjedt a „ragadozói agresszió" fogalma (azaz a zsákmányállat ellen irányuló támadás), amelyet gyakran együtt vizsgáltak a fajon belüli agresszióval, ugyanazon módszerek segítségével [27]. Sőt, a ragadozói agresszió és a proaktív (hidegvérű, instrumentális) humán agresszióformák között egyes szerzők párhuzamot vontak, hiszen több tényezőben hasonlóak egymáshoz: mindkettőre jellemző, hogy a támadásokat a támadó nem jelzi előre, azokat „előre megfontolt szándékkal", tervszerűen követi el, valamint mindkettőhöz mérsékelt autonóm és stresszreaktivitás társul. Ebből a hasonlóságból kiindulva a pszichiátriai szakirodalomban a proaktív (hidegvérű, instrumentális) agressziót vonatkozóan a mai napig elterjedt a „predátoros agresszió" elnevezés („predatory aggression") [19]. Mindezek miatt jelen dolgozatban a ragadozói agressziót a fajon belüli agresszióval együtt tárgyaljuk.

A ragadozói agressziót részletesen vizsgálták macskákban, a territoriális agresszióval párhuzamosan, stimulációs módszerekkel [27, 156, 169]. A vizsgálatok azt mutatták, hogy macskákban a territoriális és a ragadozói agresszió idegrendszeri mechanizmusai élesen elkülönülnek egymástól. Amíg territoriális agressziót a hipotalamikus támadási terület elektromos ingerlésével lehetett kiváltani, addig ragadozói agresszió (patkány elleni támadás) a laterális hipotalamusz ingerlésével volt kiváltható [219]. Ráadásul a laterális hipotalamusz ingerlése gátolta a territoriális agressziót, a mediobazális hipotalamusz ingerlése pedig gátolta a ragadozói agressziót. Ennek a gátlásnak az anatómiai alapja a két hipotalamikus terület között megfigyelt kölcsönös, gátló (GABA-erg, azaz gamma-amino-vajsavat használó) beidegzés volt [220, 221]. Ugyanilyen élesen elkülönülnek az amigdaláris magok funkciói is: ahogy már említettük, a mediális amigdala a stria terminalis-on keresztül idegzi be a hipotalamikus támadási területet, ezzel szemben a centrális és a laterális amigdala a ventrális amigdalofugális pályán keresztül vetít a laterális hipotalamuszba. A mediális

amigdala stimulációja nemcsak a territoriális agressziót serkentette, de egyúttal gátolta a ragadozói agressziót, a centrális és a laterális amigdala működése pedig ennek fordítottja volt: stimulációja serkentette a ragadozói agressziót, és gátolta a territoriális agressziót [187, 221, 222]. Az amigdala kiterjesztésének tekintett „bed nucleus of the stria terminalis" szintén fokozta a territoriális, és gátolta a ragadozói agressziót [223]. Ahogy fentebb már említettük, a centrális szürkeállomány dorzális részét főleg a territoriális agresszivitással és fokozott autonóm működésekkel hozták összefüggésbe, míg a ventrális régiót főleg a zsákmányszerző viselkedéshez és a csökkent autonóm működésekhez kapcsolták, úgy tűnik tehát, hogy e két viselkedésforma mechanizmusai ezen a szinten is elkülönülnek [27, 184, 185].

Bár a patkány nem kifejezetten ragadozó állat, mindenevő lévén a zsákmányszerzés beletartozik viselkedési repertoárjába, így tehát tanulmányozható annak idegrendszeri szabályozása is. A patkányok ragadozói agresszióját tanulmányozó vizsgálatokban zsákmányállatként leggyakrabban egeret használtak (ritkábban békát). A patkány támadása az egér tarkójára irányul, az éheztetés növeli az egér megölésének valószínűségét, és a megölt egeret részben vagy egészben megeszi a patkány [224-227]. Mindezek alapján ez a viselkedés ténylegesen predációnak tekinthető. Léziós, valamint elektromos és kémiai stimulációs kísérletekben vizsgálták e viselkedés idegrendszeri mechanizmusait, s bár ezek a vizsgálatok korántsem voltak olyan széleskörűek, mint macskában, a két fajban nyert eredmények jól megfeleltethetők egymásnak. A laterális hipotalamusz elektromos vagy kémiai (kolinerg) stimulációjával ki lehetett váltani az egér megölését, akárcsak macskában [228-232]. A mediális hipotalamusz irtása (amely a hipotalamikus támadási területet is tartalmazza) növelte az egérölés valószínűségét, s e terület stimulációja gátolta az egérölést, akárcsak macskában [154, 233-235]. Egy közleményben ezzel ellentétben arról számoltak be a szerzők, hogy a laterális hipotalamusz stimulációjával territoriális agressziót váltottak ki, ám ha figyelmesen megnézzük a közlemény ábráját, láthatjuk, hogy a 13 ilyen hatást kiváltó elektródából 10 a hipotalamikus támadási területen volt, nem pedig a laterális hipotalamuszban [236]. Két másik közlemény szerint a mediális hipotalamusz intenzív stimulációja egérölést váltott ki, itt azonban nem lehet kizárni, hogy az intenzív ingerlés átterjedhetett a szomszédos laterális hipotalamuszba is [175, 233]. E három, a korábbiaknak ellentmondó tanulmány eredménye tehát megkérdőjelezhető. A középagyi centrális

szürkeállomány és a modulatorikus agyterületek hatásai a ragadozói agresszióra patkányban alig ismertek. Egy tanulmány arról számolt be, hogy a mediális amigdala irtása növelte az egeret megölő patkányok arányát, tehát ezen agyterület – a macskában kapott eredményekkel összhangban – valószínűleg gátolja a ragadozói agressziót [237]. Egy másik tanulmány arról számolt be, hogy a laterális szeptum, illetve a „bed nucleus of the stria terminalis" irtása fokozta az egérölést, ez tehát – szintén a macskában kapott eredményekkel összhangban – e területek gátló funkciójára utal [234].

Azt feltételezhetjük tehát, hogy patkányban, akárcsak macskában, a laterális hipotalamusz serkenti a ragadozói agressziót, míg a mediális hipotalamusz – valószínűleg a benne helyeződő hipotalamikus támadási terület révén – gátolja azt. E két viselkedésforma szabályozása tehát mindkét fajban elkülönül a hipotalamusz szintjén. A további agyterületek tekintetében patkányban alig van ismeretünk, a rendelkezésre álló kevés adat azonban azt sejteti, hogy nemcsak a fajon belüli, hanem a ragadozói agresszió szabályozó mechanizmusai is meglehetősen hasonlóak különböző fajokban, azaz evolúciósan meglehetősen konzervatívak. Ehhez hasonló felbontású humán vizsgálatok még nem születtek, hiszen hasonlóan invazív vizsgálatok nem végezhetők el, a nem invazív képalkotó eljárások felbontása pedig jelenleg még nem teszi lehetővé az ilyen finom felbontású vizsgálatok elvégzését.

Ahhoz, hogy a ragadozói agresszió idegrendszeri mechanizmusait összehasonlíthassuk a fajon belüli agresszió különböző formáihoz kapcsolódó aktivációs mintázatokkal (természetes, glükokortikoid-hiány ill. a szociális izoláció által indukált abnormális agresszió), további agyterületek vizsgálata szükséges a ragadozói agresszióban, lehetőleg ugyanabban a fajban (patkányban) és ugyanazon módszer (c-Fos immunhisztokémia) alkalmazásával.

3.4.4 A krónikus glükokortikoid-hiány következtében kialakuló abnormális agresszió idegrendszeri szabályozása

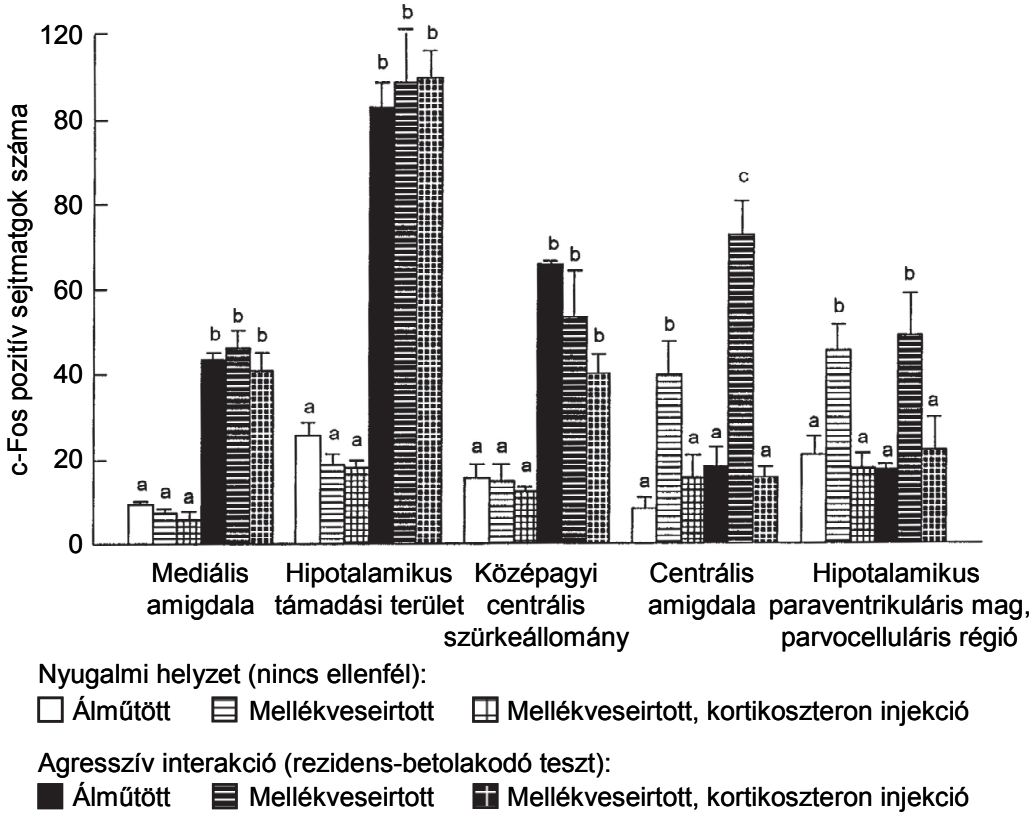
Ahogy korábban említettük, kutatócsoportunk korábban részletesen vizsgálta a krónikus glükokortikoid-hiány által indukált abnormális, fajon belüli agresszió idegrendszeri mechanizmusait, mely vizsgálatok során több, a természetes agressziótól eltérő idegrendszeri működésre derült fény.

Az első tanulmányban az agyi aktivációt vizsgálták c-Fos immunhisztokémia módszerrel egyrészt normális territoriális agresszió során, másrészt krónikus

glükokortikoid-hiány hatására, a rezidens-betolakodó tesztben (3. ábra) [42]. Az agresszív interakció során aktiválódott a hipotalamikus támadási terület, a mediális amigdala, a „bed nucleus of the stria terminalis”, a középagyi centrális szürkeállomány, a laterális szeptum és a locus coeruleus. Ezeken az agyterületeken a mellékveseirtás nem okozott további változást az aktivációban. A hipotalamikus paraventrikuláris mag aktivációja a mellékveseirtott patkányokban magasabb volt, mint az álműtött kontrollokban, és ezt akut kortikoszteron-injekció visszaállította, de az agresszív interakciónak nem volt hatása e terület aktivációjára. Ennek oka valószínűleg a glükokortikoid-visszacsatolás kiesése lehetett. Az egyetlen agyterület, amely a glükokortikoid-hiányos állatokban fokozott aktivációt mutatott az agresszív interakció során, a centrális amigdala volt. A centrális amigdala fokozott aktivációjának hátterében kutatócsoportunk fokozott félelmet feltételezett, amely magyarázat – tekintve az amigdala, és különösen a centrális amigdala jól ismert szerepét a félelem szabályozásában – logikus magyarázat lehet. Áttekintve azonban a ragadozói agresszió fenomenológiai hasonlóságait a „predátoros agressziónak” is nevezett proaktív (hidegvérű, instrumentális) agresszióval, valamint a fentebb megismert szabályozó mechanizmusait – amelyben a centrális amigdalának fontos szerepe feltételezhető – felmerül a lehetősége annak, hogy a ragadozói agressziót szabályozó agyi körök kapcsolódtak be ezen abnormális, fajon belüli agresszió szabályozásába.

Egy következő vizsgálat eredményei szerint a dorzális raphe aktiválódott az agresszív interakció során, ám az aktiváció mértékére nem volt hatással a glükokortikoid-hiány [44]. A kettős jelöléssel specifikusan vizsgált szerotonerg sejtek aktivációjában sem adódott eltérés a glükokortikoid-hiányos és az álműtött csoport között. Egy fontos különbség azonban megmutatkozott: míg a normális, nem veszélyes (nem sérülékeny testrészekre irányuló) támadások száma az álműtött állatokban negatívan korrelált az aktiválódó szerotonerg sejtek számával (ez logikusan adódik a szerotonin feltételezett gátló funkciójából), addig a mellékveseirtott csoportban ugyanez a korreláció nem volt kimutatható. Ráadásul a veszélyes (sérülékeny testrészekre irányuló) harapások száma egyik csoportban sem korrelált az aktiválódott szerotonerg sejtek számával. (Az álműtött állatokban a veszélyes harapások alacsony száma miatt ez nem is volt várható.) A buspiron (a szerotonin 5-HT1A receptorának parciális agonistája), bár az álműtött állatokban csökkentette az agressziót, a mellékveseirtott

állatokban nem befolyásolta az agresszió abnormális jellemzőit (azaz a veszélyes harapások arányát), sőt az agresszió mennyiségi növekedését okozta ezekben az állatokban [119]. Ezek alapján úgy tűnik, hogy a mellékveseirtott állatokban nem érvényesült a szerotonin agresszió feletti kontrollja, ez az abnormális viselkedés már nem függött a szerotonintól.



3. ábra. Az agresszió szabályozásában szerepet játszó legfontosabb agyterületek aktiválódása a krónikus glükokortikoid-hiány következtében kialakuló abnormális agresszió során [48]. A mediális amigdala, a hipotalamikus támadási terület és a középagyi centrális szürkeállomány aktiválódott az agresszív interakció hatására, de a mellékveseirtásnak ill. a kortikoszteron-injekciónak nem volt hatása ezen agyterületek aktivációra. A mellékveseirtott állatokban a centrális amigdala és a hipotalamikus paraventrikuláris mag agresszív interakció nélkül is aktiválódott, akut kortikoszteron-injekció ezt az aktivációt visszaállította. A centrális amigdala ezen felül fokozott aktivációt mutatott a mellékveseirtott verekedő állatokban. b: szignifikáns különbség a-hoz képest ($p < 0,05$), c: szignifikáns különbség a-hoz és b-hez képest is ($p < 0,05$).

A prefrontális kéreg aktiválódott az agresszív interakció hatására, ám a krónikus glükokortikoid-hiánynak nem volt hatása a c-Fos aktivációra ezen az agyterületen [46]. A lokális, GABA-erg interneuronok aktivációja viszont jelentősen csökkent az abnormális agressziót mutató, mellékveseirtott patkányokban. Mivel a lokális interneuronoknak fontos szerepe van a piramissejtek szinkronizációjában, ez a változás

csökkenthette a piramissejtek szinkronizációját, ami végül a prefrontális kéreg gátló hatását csökkenthette, így vezethetett az abnormális agresszivitáshoz. Ugyanakkor az is elképzelhető, hogy a GABA-erg interneuronok csökkent aktivációja a szociális helyzet értékelésének zavarával függött össze.

Amint azt feljebb említettük, a neurokinin-1 (NK1) receptornak fontos szerepe van az agresszió szabályozásában. Agresszív interakcióban az NK1-pozitív sejtek szignifikáns aktivációt mutattak a hipotalamikus támadási terület és a mediális amigdala területén mind az intakt, mind pedig a mellékveseirtott patkányokban [47]. NK1-antagonista szisztémás adása intakt állatokban az erős harapások számának csökkenését okozta (a gyenge harapásokra nem volt hatással), a mellékveseirtott állatokban pedig specifikusan csökkentette az abnormális, veszélyes harapásokat. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az NK1 receptornak a krónikus glükokortikoid-hiány által indukált abnormális támadások szabályozásában fontos szerepe lehet.

Ebben az alfejezetben áttekintettük a krónikus glükokortikoid-hiány által indukált abnormális agresszió eddig ismert idegrendszeri szabályozó mechanizmusait patkányban. E vizsgálatok a ragadozói agresszió szabályozásában fontos szerepet játszó agyterületek közül csak a centrális amigdalát vizsgálták. Tekintve, hogy a krónikus glükokortikoid-hiány által indukált abnormális agresszivitás, a ragadozói agresszió és a proaktív (hidegvérű, instrumentális) típusú kóros humán agresszió bizonyos mértékű analógiát mutatnak egymással (olyannyira, hogy a proaktív humán agressziót „predátoros agressziónak” is nevezik), felmerül annak a lehetősége, hogy ezen agresszióformák szabályozásába a ragadozói agresszió szabályozó mechanizmusai kapcsolódnak be. Ráadásul a glükokortikoid-hiányos patkányok agresszivitása több szempontból hasonlít a ragadozói agresszióra, hiszen csökkent autonóm reaktivitással jár, a ritualizált agresszióformák, azaz a támadás előrejelzésének hiánya jellemző rá, és a sérülékeny testrészek támadása által veszélyes az ellenfélre nézve. Hipotézisünk szerint az itt felsorolt idegrendszeri változások mellett a ragadozói agresszióban szerepet játszó agyterületeknek (laterális hipotalamusz, centrális amigdala, a középagyi centrális szürkeállomány ventrális része) szintén szerepük lehet e viselkedés szabályozásában. Erre utal a centrális amigdala fokozott aktivációja is ebben a modellben.

DOI:10.14753/SE.2014.1780

4 Célkitűzések

Jelen munka során az elválasztás utáni szociális izoláció és a krónikus glükokortikoid-hiány által indukált abnormális agresszióformák jellemzésére és szabályozó mechanizmusaik vizsgálatára koncentráltunk. Hogy a különféle agresszióformák idegrendszeri mechanizmusai összehasonlíthatóak legyenek egymással és a ragadozói agresszió mechanizmusaival is, célunk az volt, hogy e különféle agresszióformák során aktiválódó agyterületeket egyazon módszerrel, egyazon fajban – patkányban – vizsgáljuk.

4.1 A korai szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszió jellemzése

A korai szociális élet zavarait gyakran felnőttkori szociális problémákkal és fokozott, abnormális agresszióval hozták összefüggésbe. A korai szociális izoláció laboratóriumi patkányokban is fokozott, abnormális agresszivitáshoz vezet, melynek részletesebb vizsgálatát tűztük ki célul.

4.1.1 Milyen stressz- és autonóm működések kísérik a korai szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agressziót?

Irodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy a korai szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszió fokozott stressz- és autonóm funkciókkal jár együtt. E hipotézisünk megerősítése arra utalna, hogy ez az agresszióforma ebből a szempontból analógiát mutat a humán reaktív (érzelmi) típusú kóros agresszivitással. Hogy erre fény derüljön, az izolált állatokban vizsgáltuk a viselkedési, az autonóm és a stresszreaktivitást ismételt agresszív interakciók során, valamint ezt megelőzően ezen élettani rendszerek alapműködését is rögzítettük.

4.1.2 Hogyan hat a korai szociális izoláció a felnőttkori, csoportban mutatott agresszivitásra és szociális viselkedésre? Visszafordítható-e a korai szociális izoláció következtében kialakult abnormális agresszió felnőttkori reszocializációval?

A korai szociális zavarok nemcsak kóros agresszivitáshoz, hanem egyéb felnőttkori szociális problémákhoz, például szociális szorongáshoz vezetnek. Míg a

szociális szorongás viselkedésterápiával elég jól kezelhető, a kóros agresszivitás kevésbé reagál a kezelésekre. A korai szociális izoláció által indukált változások pontosabb megértése és a humán tapasztalatokkal való pontosabb összehasonlíthatóság céljából egyrészt megvizsgáltuk, hogy korai szociális izoláció hatására kialakul-e szociális szorongás. Az együtt alvás a szociális fajok jellemző viselkedése, s mint ilyen, a szociális kohézió jelzőjeként alkalmazható [238-240], így ennek a viselkedésnek a változásait kvantifikáltuk az izolált patkányokban. Másrészt megvizsgáltuk, hogy az izolált állatok reszocializációja (csoportban történő együttélése) felnőttkorban, mint a viselkedésterápia analógiája, visszafordítja-e a kialakult szociális szorongást és abnormális agressziót.

4.2 Különféle agresszióformák idegrendszeri szabályozásának vizsgálata

A kóros humán agresszióformák etiológiai tényezőivel analógiát mutató glükokortikoid-hiányos és izolált patkányok agresszivitásának vizsgálatát elsősorban az motiválta, hogy a kialakult abnormális agresszió szabályozó mechanizmusait vizsgálhassuk. A következőkben ezért a különféle agresszióformák szabályozásában részt vevő agyterületek felderítése volt a cél. Hipotézisünk az volt, hogy a különböző abnormális agresszióformák idegrendszeri szabályozása nemcsak a természetes agresszió fokozódásában nyilvánul meg, hanem egyéb, a természetes agresszióra nem jellemző szabályozó mechanizmusok kerülnek előtérbe. Feltételeztük továbbá azt is, hogy az abnormális agresszió különböző formái egymástól is eltérő mechanizmusokon alapulnak.

4.2.1 A krónikus glükokortikoid-hiány következtében kialakuló abnormális agresszióhoz társuló agyi aktivációs mintázatok: van-e szerepük a ragadozói agressziót szabályozó agyrégióknak?

Mivel a krónikus glükokortikoid-hiány által indukált abnormális agresszivitás, a ragadozói agresszió és a proaktív (hidegvérű, instrumentális) típusú kóros humán agresszió bizonyos mértékű analógiát mutatnak egymással (a két utóbbi viselkedés esetében például olyannyira, hogy a proaktív humán agressziót „predátoros agressziónak” is nevezik), felmerül a kérdés, hogy a ragadozói viselkedést szabályozó,

macskákban széles körben feltárt agyterületek szerepet játszanak-e a glükokortikoid-hiányos patkányok abnormális agresszivitásának szabályozásában. Bár ezen abnormális agresszióforma szabályozásáról már több közlemény született, ez a fontos szempont kimaradt az eddigi vizsgálatokból: a ragadozói agresszió szabályozásában szerepet játszó agyterületek vizsgálatára korábban nem került sor. Ezért célul tűztük ki ezen agyterületek szerepének feltárását. Hipotézisünk az volt, hogy a mellékveseirtott patkányok abnormális agresszivitása során aktiválódnak a ragadozói agresszivitás szabályozásáért felelős agyterületek.

4.2.2 Mely agyterületek aktiválódnak a korai szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszió során?

Mivel a korai szociális izoláció által indukált abnormális agresszió minőségében eltér a természetes agressziótól, hipotézisünk az volt, hogy szabályozó mechanizmusuk is eltérő. Továbbá azt is feltételeztük, hogy ennek az agressziófórmának a mechanizmusai a glükokortikoid-hiányos patkányok agresszivitásának mechanizmusaitól is különbözik, hiszen bár megjelenésében részleges hasonlóságot mutat e két agressziófórma, a viselkedési változást kiváltó ok és a viselkedést kísérő stressz- és autonóm működések különböztek a két paradigmában. Mindezek miatt megvizsgáltuk a fajon belüli és a ragadozói agresszió szabályozásában szerepet játszó agyterületek c-Fos aktivációját a szociális izoláció által indukált abnormális agresszió során. Így összehasonlíthatjuk a szociális izoláció által indukált, fokozott stressz- és autonóm reaktivitással járó abnormális agresszió és a glükokortikoid-hiány által indukált, csökkent autonóm és stresszreaktivitással együtt járó abnormális agresszió mechanizmusait, valamint az izoláció által indukált és a természetes agresszió mechanizmusait is.

4.2.3 Mely agyterületek aktiválódnak a ragadozói agresszió során patkányban?

Mivel a jelen dolgozatban bemutatandó eredményeink szerint a patkányok krónikus glükokortikoid-hiánya által indukált abnormális, fajon belüli agresszió során azok az agyterületek aktiválódtak, amelyek a korábbi stimulációs kísérletek eredményei alapján macskákban a ragadozói agressziót szabályozzák, a pontosabb összehasonlíthatóság miatt felmerült az igény a patkányokban sokkal kevésbé vizsgált

ragadozói agresszió során aktiválódó agyterületek vizsgálatára. Így az egyazon fajban, egyazon módszerrel szerzett eredményekből pontosabb következtetéseket vonhatunk le a különféle agresszióformák szabályozásának hasonlóságaira és kölünbözőségeire vonatkozóan. Egyúttal lehetőség adódik a szabályozó mechanizmusok fajok közötti összehasonlítására is. Hipotézisünk az volt, hogy a ragadozói agresszió szabályozásában szerepet játszó agyterületek macskában és patkányban hasonlóak, s ennek igazolása egyúttal megerősítené azt a hipotézisünket is, mely szerint a glükokortikoid-hiányos patkányok agresszivitásának szabályozásába a ragadozói agresszivitást szabályozó agyterületek kapcsolódnak be.

DOI:10.14753/SE.2014.1780

5 Módszerek

5.1 Állatok és tartási körülményeik

A kísérletek során vizsgált állatok hím Wistar patkányok voltak (Charles River Laboratories). A szociális izolációs kísérletekben az állatokat a laboratóriumban szokásos 21 napos korban történő elválasztás után 12:12 órás fordított ciklusú állatszobában tartottuk (a sötét periódus kezdete kísérlettől függően 8:00 óra vagy 10:00 óra volt, egy kísérleten belül mindig azonos). A glükokortikoid-hiányt, valamint a ragadozói agressziót vizsgáló kísérletekben az állatok a kísérlet előtt legalább két héttel kerültek fordított ciklusú szobába. Minden viselkedéstesztben 400-500 g tömegű patkányokat vizsgáltunk. A kísérletekben használt betolakodók szintén legalább két hétig éltek fordított ciklusú szobában a tesztek előtt, s a rezidens állatoknál mintegy 30 %-kal kisebb tömegűek voltak (300-350 g). A potenciális prédaként felhasznált egerek 50-70 napos, hím CD1 egerek voltak. Ezek külön szobában, de egyébként azonos körülmények között, csoportban voltak tartva.

Csapvíz és standard laboratóriumi táp (Sniff Spezialdiäten GmbH, Németország) mindvégig szabadon állt az állatok rendelkezésére. Az ötödik kísérletben a mellékveseirtás miatt a csapvíz mellett 0,9 %-os NaCl-oldat is folyamatosan az állatok rendelkezésére állt (csapvízben oldva). Az állatszobákban 20-24 °C hőmérséklet, valamint 50-60 % közötti páratartalom volt. A kísérleti állatok a korábbiakban semmilyen kezelésben, vizsgálatban nem vettek részt, minden állatot egyszer használtunk. Kísérleteinket az Európai Bizottság Tudományos Tanács előírásainak (86/609/EEC) megfelelően, a Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet Állatjóléti Bizottságának felügyeletével és jóváhagyásával végeztük.

5.1.1 Elválasztás utáni szociális izoláció

A patkányokat a laboratóriumban szokásos 21 napos korban történő elválasztás után egyesével (izolált csoport) vagy négyesével (szociális, kontroll csoport) tartottuk hét héten át. Az izolációs periódus alatt a rendszeres ketrectakarításon kívül egyéb kezelésben nem részesültek. A viselkedésvizsgálatokat az elválasztás utáni nyolcadik héten kezdtük, azaz az állatok 11 hetes korában.

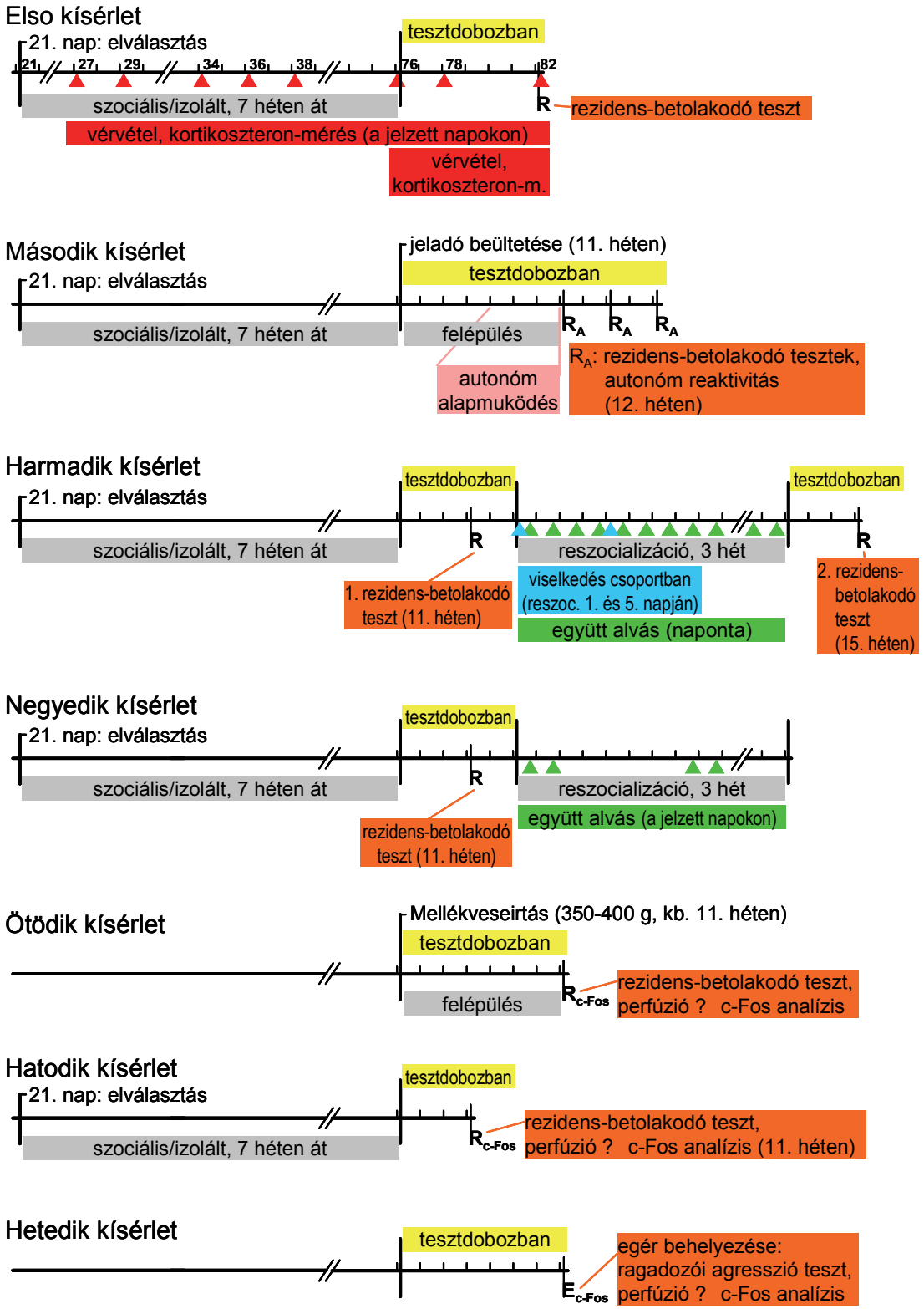
5.2 A kísérletek leírása

Az elvégzett kísérletek lebonyolítását a 4. ábra szemlélteti, a kísérleti csoportokat a 2. táblázatban foglaltuk össze. A kísérleteket az alábbiakban részletesen leírjuk. Fontos megjegyezni, hogy az egyes almokat elválasztáskor minden esetben különböző csoportokba osztottuk szét az alomhatás kiküszöbölése céljából, egyúttal az állatokat összekevertük, tehát az elválasztás után kialakuló csoportok ismeretlen állatokból tevődtek össze.

5.2.1 Szociálisan izolált patkányok glükokortikoid-szekréciója, autonóm működése és viselkedési jellemzői (első és második kísérlet)

Az első kísérletben megvizsgáltuk, hogyan hat az elválasztást követő szociális izoláció az állatok glükokortikoid-szekréciójára. Szociálisan tartott és izolált állatoktól vért vettünk az elválasztást követő héten (27 és 29 napos korban), a játékos verekedés időszakában (34, 36 és 38 napos korban), illetve felnőttkorban (76 napos korban). A vérvételeket nem előzte meg semmilyen kezelés, ezért a mért értékeket nyugalmi glükokortikoid-szinteknek tekintettük. A territoriális agresszió kialakításához a szociális csoportban nevelt állatokat 76 napos korban (közvetlenül a fent jelzett vérvétel után) egyedi ketrecekbe helyeztük. Ugyanebben az időpontban az izoláltan felnevelt állatokat egy új, számukra ismeretlen ketrecben helyeztük el. Az izoláció és az új lakódoboz glükokortikoid-szekrécióra kifejtett hatását két nappal később (78 napos korban) ellenőriztük, amikor minden állattól vért vettünk. Az állatokat 82 napos korban egy rezidens-betolakodó tesztnek vetettük alá. A teszt után az állatoktól ismét vért vettünk, hogy az agresszióra adott glükokortikoid-válaszreakciót monitorozzuk. A rendszeres vérvétel esetleges zavaró hatását olyan szociális és izolált csoportokban vizsgáltuk, amelyektől csak 76, 78 és 82 napos korban vettünk vért. Ezeket a csoportokat, minden más szempontból úgy kezeltük, mint az előzőeket. E négy csoportot párhuzamosan, egy kísérletben teszteltük. Mértük az agresszivitás legfontosabb mennyiségi és minőségi jellemzőit (veszélyes harapások és nem jelzett harapások aránya). A vérmintákból glükokortikoid-szinteket mértünk „radioimmunoassay” (RIA) módszerrel.

DOI:10.14753/SE.2014.1780



4. ábra. A kísérletek lebonyolítása. A fő tengely az időtengely. Az időtengelyen lévő rövid osztások a napokat jelzik, a hosszú osztások a különböző kísérleti időszakok határait. Az egyes feliratok az adott kísérleti periódusra (két hosszú osztás közötti intervallumra) vagy a hasonló színű szimbólummal jelölt eseményekre vonatkoznak. Az első kísérlet tengelyén számokkal az állatok életkorát adtuk meg napokban. Az egyes kísérletekben alkalmazott csoportokat a 2. táblázatban, a kísérletek részletes leírását a szövegben adjuk meg.

DOI:10.14753/SE.2014.1780

2. táblázat. A kísérletekben vizsgált csoportok és az alkalmazott mintaelemszámok

Kísérlet kísérleti csoport	Mintaelemszám
Első kísérlet	
Szociális, vérvétel a 27. naptól	n = 16
Izolált, vérvétel a 27. naptól	n = 17
Szociális, vérvétel a 76. naptól	n = 8
Izolált, vérvétel a 76. naptól	n = 7
Második kísérlet	
Szociális	n = 12
Izolált	n = 12
Harmadik kísérlet	
Szociális (11. héten újracsoportosítva)	n = 11
Izolált (11. hétig, utána izo-izo és izo-reszoc)	n = 16
Izo-izo (mindvégig izolált)	n = 8
Izo-reszoc (izolált, majd izoláltakkal reszocializált)	n = 8
Negyedik kísérlet	
Szociális (11. héten újracsoportosítva)	n = 8
Izolált, majd izoláltakkal reszocializált	n = 8
Izolált, majd szociálisokkal reszocializált	n = 7
Ötödik kísérlet	
Nem verekedő kontroll (alapszint) (álműtött és mellékveseirtott kontrollokból összevonva)	n = 12
Álműtött, verekedő	n = 8
Mellékveseirtott, verekedő	n = 8
Hatodik kísérlet	
Nem verekedő kontroll (alapszint) (szociális és izolált kontrollokból összevonva)	n = 22
Szociális, verekedő	n = 10
Izolált, verekedő	n = 13
Hetedik kísérlet	
Egérrel nem találkozó csoport (alapszint)	n = 7
Egeret meg nem ölő csoport	n = 7
Egeret megölő csoport	n = 7

A kísérleti csoportok részletes leírását a szövegben adjuk meg, a kísérletek lebonyolításának módját a 4. ábrán mutatjuk be.

A második kísérletben az állatok autonóm működését vizsgáltuk. Szociális csoportokban és izolálva nevelt állatokba az elválasztást követő nyolcadik héten (felnőttkorban) rádiótelemetriás jeladót ültettünk, majd egy hét felépülés után kétnaponként három rezidens-betolakodó tesztnek vetettük alá őket. A felépülés ideje alatt rögzítettük a szívverések és a mozgásaktivitás alapritmusát, valamint a rezidens-betolakodó teszt ideje alatt és az azt követő 80 percben az agresszív interakcióra adott reakciójukat.

A viselkedéselemzés során az agresszivitás legfontosabb, fent is említett mennyiségi és minőségi paraméterein kívül teljes, minden magatartásra kiterjedő viselkedéselemzést végeztünk.

5.2.2 Szociálisan izolált patkányok csoportban mutatott viselkedése és a felnőttkori reszocializáció hatása az izolált állatok agresszivitására (harmadik és negyedik kísérlet)

A harmadik kísérletben az izoláltan nevelt állatok csoportban mutatott viselkedését vizsgáltuk, valamint azt, hogy felnőttkorban visszafordítható-e az abnormális agresszivitásuk. Az első-második kísérletekhez hasonlóan, 11 hetes korban, szociálisan nevelkedett és izolált állatokat vetettünk alá a rezidens-betolakodó tesztnek. A rezidens-betolakodó teszt után két nappal a szociálisan nevelkedett patkányokat a korábbi négyes csoportokat összekeverve újracsoportosítottuk, ismét négyes csoportokba. Ugyanekkor az izolációban nevelkedett állatok felét reszocializáltuk (újracsoportosítottuk) négyes csoportokba („izo-reszoc” csoport), a másik felét új ketrecbe helyezve továbbra is izoláltan tartottuk („izo-izo” csoport). E két csoportba a rezidens-betolakodó teszt eredményei alapján kiegyensúlyozott véletlenszerű választással osztottuk el az állatokat, úgy, hogy az agresszivitás fő mérőszámaiban ne legyen különbség. A reszocializált állatokat egyedileg megjelöltük tartós hajfestékkel, hogy a későbbi azonosításuk lehetséges legyen. Kutatócsoportunk korábbi eredményei alapján elmondható, hogy egy ismeretlen állatok által alkotott csoportban az agresszív viselkedés kezdetben gyakori, de négy napon belül lecsökken, és utána stabilan alacsony marad [101]. Ezért a csoportban mutatott agresszív viselkedést részletesen elemeztük közvetlenül a csoportok kialakítása után, valamint négy nappal később („csoportos agresszió”). A reszocializáció három hetes időszakában minden egyes napon vizsgáltuk az együtt alvást az inaktív (világos) napszak elején (21:00-22:00

között). Három hét reszocializáció után minden állatot ismét vizsgáltunk a rezidens-betolakodó tesztben.

A negyedik kísérletben azt vizsgáltuk, hogy a felnőttkori reszocializáció során a lakótársak szociális tapasztalata befolyásolja-e az izolált állatokban az együtt alvás során megfigyelt deficitet. Ebben a kísérletben az izolációban nevelkedett állatok felének reszocializációja oly módon történt, hogy minden lakócsoport négy izolált állatból állt, hasonlóan a harmadik kísérlet „izo-reszoc" csoportjához. Az izolált állatok másik felének reszocializációja során minden izolált állat három szociálisan nevelkedett lakótárssal került egy dobozba (a szociális lakótársakat nem vizsgáltuk). Egy szociálisan nevelkedett csoportot is vizsgáltunk kontroll csoportként, az előző kísérlethez hasonlóan. Az együtt alvást az első-második és a nyolcadik-kilencedik napon vizsgáltuk, az előző kísérlethez hasonló módon.

5.2.3 A krónikus glükokortikoid-hiány következtében kialakuló abnormális agresszió agyi mechanizmusai (ötödik kísérlet)

Ebben a kísérletben azt vizsgáltuk, hogy mely agyterületek aktiválódnak a krónikus glükokortikoid-hiány következtében kialakuló abnormális agresszivitás során. Mellékveseirtott és álműtött állatokat vizsgáltunk a rezidens-betolakodó tesztben. A műtétek után egy hét állt rendelkezésükre a tesztdobozban a felépüléshez, amely időszak egyúttal a territoriális viselkedés kialakulására is szolgált. A rezidens-betolakodó teszt 20 percig tartott, melyet videokamerával rögzítettünk a későbbi elemzés céljából, majd ezután a betolakodókat eltávolítottuk. A teszt befejezése után 60 perccel az állatokat elaltattuk és perfundáltuk, agyukat eltávolítottuk és immunhisztokémiai analízisnek vetettük alá, melynek során a fajon belüli és a ragadozói agresszivitásban szerepet játszó agyterületeken vizsgáltuk a c-Fos pozitív sejtek számát. A c-Fos alapszintek vizsgálata céljából a fent leírt verekedő rezidensekkel párhuzamosan nem verekedő kontrollokat is vizsgáltunk mind a mellékveseirtott, mind az álműtött állatok esetén. Mivel az álműtött és mellékveseirtott patkányok alapszintjében egyetlen agyterületen sem volt szignifikáns különbség, e csoportokat a statisztikai elemzés egyszerűsítése céljából összevontuk. Így ebben a kísérletben három csoport alakult ki: nem verekedő kontroll, álműtött verekedő és mellékveseirtott verekedő. Így végül a nem verekedő kontrollok mutatták a c-Fos alapszintet (nyugalmi állapot), az álműtött verekedő csoport mutatta az agresszív interakció során létrejött

aktivációt (természetes agresszió). Az utóbbihoz képest a mellékveseirtott állatokban megfigyelt fokozott c-Fos aktivációt úgy tekintettük, hogy a szóban forgó agyterület működése összefügghet a megfigyelt agresszivitásbeli változásokkal.

5.2.4 A szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszió agyi mechanizmusai (hatodik kísérlet)

Ebben a kísérletben azt vizsgáltuk, hogy mely agyterületek aktiválódnak az elválasztás utáni szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszivitás során. A korábbi kísérletekhez hasonlóan, 11 hetes korban, szociális környezetben nevelkedett és izolált patkányokat vizsgáltunk a rezidens-betolakodó tesztben. A teszt előtt három nappal minden állat a későbbi tesztdobozába került, hogy a territoriális viselkedés kialakulhasson. A rezidens-betolakodó teszt 20 percig tartott, melyet videokamerával rögzítettünk a későbbi elemzés céljából, majd ezután a betolakodókat eltávolítottuk. A teszt befejezése után 90 perccel az állatokat elaltattuk és perfundáltuk, agyukat eltávolítottuk és immunhisztokémiai analízisnek vetettük alá, melynek során a fajon belüli és a ragadozói agresszivitásban szerepet játszó agyterületeken vizsgáltuk a c-Fos pozitív sejtek számát. A c-Fos alapszintek vizsgálata céljából a fent leírt verekedő rezidensekkel párhuzamosan nem verekedő kontrollokat is vizsgáltunk mind a szociális, mind az izolált állatok esetén. Mivel a szociális és izolált patkányok alapszintjében egyetlen agyterületen sem volt szignifikáns különbség, e csoportokat a statisztikai elemzés egyszerűsítése és az előző kísérlettel való könnyebb összevetés céljából összevontuk. Így ebben a kísérletben is három csoport alakult ki: nem verekedő kontroll, szociális verekedő és izolált verekedő. Így végül a nem verekedő kontrollok mutatták a c-Fos alapszintet (nyugalmi állapot), a szociális verekedő csoport mutatta az agresszív interakció során létrejött aktivációt (természetes agresszió). Az utóbbihoz képest az izolált állatokban megfigyelt fokozott c-Fos aktivációt úgy tekintettük, hogy a szóban forgó agyterület működése összefügghet a megfigyelt agresszivitásbeli változásokkal.

5.2.5 A ragadozói agresszió agyi mechanizmusai (hetedik kísérlet)

Ebben a kísérletben azt vizsgáltuk, hogy mely agyterületek aktiválódnak a ragadozói agresszió során. A vizsgált patkányok korábban nem találkoztak egérrel. A vizsgált patkányokat egy hétre izoláltuk a viselkedésteszt előtt, hogy a szociális környezet zavaró hatását kizárjuk. A kísérlet kezdetén a patkányok lakódobozaiba egy-

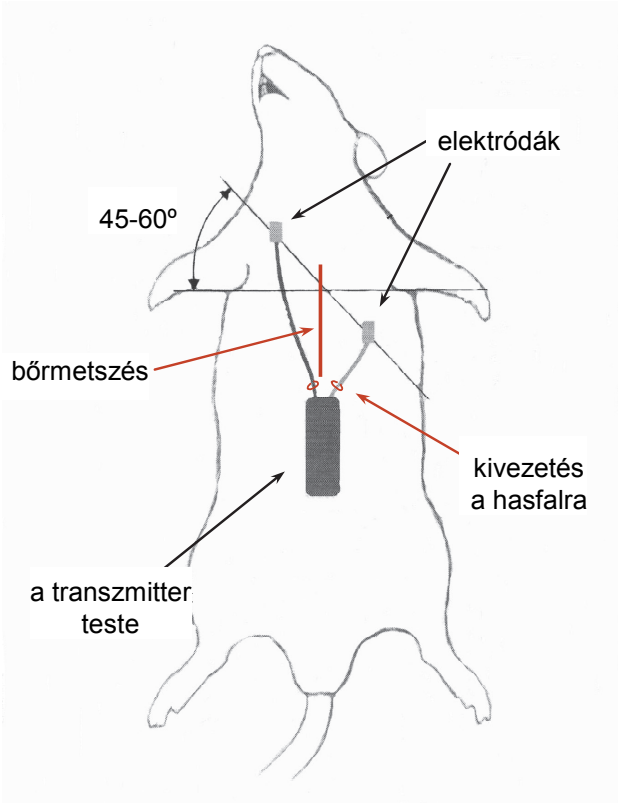
egy egeret helyeztünk be. A kísérlet addig tartott, amíg a patkány elpusztította az egeret, vagy legfeljebb 20 percig. Itt részletes viselkedéselemzést nem végeztünk, csak az egér elpusztításáig eltelt időt (latencia) jegyeztük fel, s az egeret azonnal eltávolítottuk. Az elpusztított egér eltávolításával egy időben egy másik, véletlenszerűen kiválasztott patkány lakódobozából is eltávolítottuk a még élő egeret. Az első patkány az egeret megölő patkányok csoportjába került, a második az egeret meg nem ölő patkányok csoportjába. Minden kísérleti napon véletlenszerűen kiválasztottunk olyan patkányokat, amelyek nem kaptak egeret, ezek adták az egérrel nem találkozó csoportot. Minden nap annyi állatot soroltunk ebbe a csoportba, amennyit a másik kettőbe is. A kísérletet addig folytattuk, amíg a mintaelemszám mindhárom csoportban elérte a 7-et. Az egérrel nem találkozó csoportban határoztuk meg a c-Fos alapszintet, az egeret meg nem ölő és az egeret megölő csoportokat az egérölés mint ragadozói viselkedés agyi mechanizmusainak megismerése céljából vizsgáltuk. E két csoport tagjai pontosan ugyanannyi időt töltöttek együtt az egérrel, a kettő közötti egyetlen különbség az egér megölésének aktusa volt. A viselkedésteszt után két órával a patkányokat perfundáltuk, agyukat eltávolítottuk és immunhisztokémiai analízisnek vetettük alá, melynek során a fajon belüli és a ragadozói agresszivitásban szerepet játszó agyterületeken vizsgáltuk a c-Fos pozitív sejtek számát.

5.3 Műtéti beavatkozások

5.3.1 Biotelemetriás jeladó beültetése és a biotelemetriás mérés

Az agresszív interakciót kísérő szívfrekvencia-változásokat és lokomotoros aktivitást biotelemetriás jeladók (HR EMitter, PDT-4000; Mini Mitter Company, Bend, OR, USA) segítségével követtük nyomon, melyek folyamatos monitorozást biztosítanak akár másodperces felbontásban. A műtéti eljárás altatásban történt. Hasi feltárást alkalmazva, a processus xyphoideust középpontnak tekintve, hosszanti, 3-3,5 cm-es vágást ejtettünk az állatok bőrén (5. ábra). A bőrmetszést hasi irányba lehúzva tompán a hasüregbe hatoltunk, és a jeladó testét a szűk résen át bejutattuk. Az elektródokat a rés két oldalán, a hasi izomban ejtett két apró lyukon át visszavezettük a hasfal felületére, a negatív elekródot a jobb, míg a pozitív elektródot a bal oldalon. Ezt követően a bőr alatti kötőszövetben kraniálisan és laterálisan haladva a két elektródát a eljuttattuk optimális pozíciójukba, majd a musculus pectoralisra lazán ráöltött fémszál-gyűrűhöz

erősítettük őket fémvarrattal. Végül a bőrt 7-8 nem felszívódó öltéssel zártuk. Az állatok számára egy hetes felépülési periódust biztosítottunk.



5. ábra. A rádiótelemetriás jeladó beültetése és elhelyezkedése a monitorozás során

A beültetett telemetriás jeladók tartalmazták az áramforrást, a helyjelző lokátort és a szívfrekvencia továbbításáért felelős integrátort. A jeladók mérete 26 mm × 8 mm volt, mely a fent leírt módon a hasüregben igen könnyen elhelyezhető. A jeladó által leadott rádiófrekvenciás jeleket az állatok dobozai alá helyezett vevőkészülékek regisztrálták, és továbbították egy számítógép felé. Az ezt kezelő szoftver (VitalView Data Aquisition System, Mini Mitter Company, USA) gyűjtötte és tárolta el a kapott adatokat. A szívfrekvenciás jel a két elektród között mérhető R hullám-szerű pozitív hullámból volt regisztrálható, melyet összehúzódás/perc egységben rögzítettünk. A mozgásaktivitás értéke egy, a VitalView szoftver által előállított mesterséges egység volt, mely összehasonlító elemzésre alkalmas volt, az abszolút aktivitás jellemzésére azonban nem használtuk. A mintavételezés gyakorisága a nyugalmi, felépülési periódusban 4 óra volt, majd a rezidens-betolakodó teszt során 1 perces mintavételezésre tértünk át. Utóbbi esetben alapszintnek a viselkedéstesztet megelőző 30 percben mért értékek átlagát tekintettük.

5.3.2 Mellékveseirtás és glükokortikoid-tabletta beültetése

Stabilan alacsony, nem reaktív glükokortikoid-szintek létrehozására alkalmaztuk a mellékvesék műtéti eltávolítását (adrenalektómia), melyet követően egy bőr alatti, 25 mg kortikoszteront (patkányban a fő glükokortikoid hormon) és 75 mg koleszterint (vivőanyag) tartalmazó tablettát ültettünk be. Ez az eljárás korábbi kísérleteink szerint legalább három hétig stabil, alacsony (100 nmol/l körüli) kortikoszteronszintet biztosít, mely az inaktív (világos) napszak átlagának felel meg [41]. A műtéti eljárás ketamin-xylazin-prometazin keverékkel (50-10-5 mg/kg intraperitoneálisan) történő altatásban történt. A mellékvesék magasságában, dorzális, 2-3 cm-es, hosszanti vágást ejtettünk. A ferde hasizmokon tompán átjutva a hasüreget megnyitottuk, majd a mellékvesék feltárása után azokat tompán, a körülvevő zsírszövettel együtt, egészben kiemeltük. A kortikoszteron-tabletta beültetésére ezután került sor, a dorzális bemetszésen keresztül a nyaki régióhoz felhelyezve. Álműtét (kontroll) esetében a hasüreg megnyitása és a feltárás is megtörtént, a mellékvesék kiemelése nélkül. Itt a beültetett tabletta 100 mg koleszterint (vivőanyagot) tartalmazott, kortikoszteront nem. A bőrmetszés zárása 4-5 fel nem szívódó, csomós varrattal történt. A műtét után egyhetes felépülési periódus állt az állatok rendelkezésére a magatartástesztig. A továbbiakban a mellékveseirtott, glükokortikoid-hiányos kifejezéseket felváltva használjuk az állapot jelölésére.

5.4 Magatartási módszerek

5.4.1 Rezidens-betolakodó teszt

Az agresszív magatartásformák vizsgálatára a territoriális jellegű agresszivitást modellező rezidens-betolakodó tesztet alkalmaztuk. E paradigma során a vizsgálat tárgyát képező rezidens állat 3-7 nappal a teszt előtt bekerül a tesztdobozba. Ez a rövid izolációs periódus elegendő a territoriális viselkedés kialakulásához. A teszt 20 perces időtartamára egy kisebb súlyú, ismeretlen fajtárs (betolakodó) kerül be a rezidenshez. A rezidens állat a territóriumát védendő agresszív kontaktust kezdeményez az esetek többségében. A tesztek a sötét (aktív) napszak első négy órájában zajlottak, enyhe vörös megvilágítás mellett. Megközelítőleg 30 %-os testtömegkülönbségük miatt (450 vs. 350 g), a rezidens győzelmi esélyei igen magasak, így megbízhatóan monitorozható a megjelenő agresszivitás mértéke és minősége. Az idegrendszeri vizsgálatok miatt kialakított, a c-Fos alapszintet mutató, nem verekedő kontroll

csoportoknál minden körülmény azonos volt, de betolakodó nem került be a tesztdobozba. A teszteket minden esetben infravörös fényre érzékeny videokamerával rögzítettük.

Mivel az agresszív magatartás legmarkánsabb és a dominanciaviszonyok szempontjából kulcsfontosságú megnyilvánulásai a harapások, így ezeket minden kísérletben részletesen, lassított felvételen elemeztük. Az agresszivitás minőségi aspektusainak jellemzése érdekében azt kvantifikáltuk, hogy a harapás célpontja mennyiben felel meg a fajra jellemző normális támadásmintázatnak. Veszélyes harapásnak tekintettük a sérülékeny testrészekre irányuló harapásokat (fej, torok, has), és nem veszélyes harapásoknak tekintettük a nem sérülékeny testrészekre (hát, oldal) irányuló harapásokat (1. A. ábra). További minőségi jellemző, hogy a vizsgált állat mennyiben jelzi előre harapásait. A harapást jelzett harapásnak tekintettük, ha közvetlenül megelőzte valamely fenyegető magatartás (agresszív kurkászás, meghágás, oldalfenyegetés, üldözés, birkózás, fenyegető ágaskodás, domináns testtartás), illetve nem jelzettnek tekintettük, ha nem előzte meg fenyegető magatartás. Erre azért volt szükség, mert csoportunk modelljeiben az agresszivitás minőségi aspektusai kulcsfontosságúak, s tapasztalatunk szerint a mennyiségi jellegeknél sokkal megbízhatóbban jellemzik a kóros elváltozásokat [41]. Az izgatottság viselkedési jeleinek vizsgálatakor részletes viselkedéselemzést végeztünk a H77 szoftver segítségével. A 3. táblázatban felsorolt viselkedések átlagos hosszát vizsgáltuk (az adott viselkedéskategória teljes időtartama osztva a viselkedés előfordulásainak darabszámával).

Az elemzéseket minden kísérlet esetében egy, a kísérleti beosztást nem ismerő személy végezte. A magatartási paraméterek objektivitása megbízhatónak volt mondható, mivel az ismételt és a személyek közötti megbízhatóság is 90 % fölötti mind a mennyiségi, mind a minőségi paraméterek esetében.

5.4.2 Viselkedés szociális csoporton belül

A szociális csoporton belül kétféle viselkedést vizsgáltunk: a csoportos agressziót az aktív (sötét) napszakban, valamint az együtt lakó állatok együtt alvását („huddling”, „összebújás”) az inaktív (világos) napszakban.

DOI:10.14753/SE.2014.1780

3. táblázat. A rezidens-betolakodó teszt során monitorozott magatartásformák

A) Nem szociális jellegű magatartásformák:

1. pihenés: nincs egyértelmű cselekvés (a dermedés nem ide tartozik)
2. felfedezés („exploráció”): mozgás a ketrecben és/vagy a környezet vizsgálata szaglászással
3. önápolás: tisztálkodás, vakarózás

B) Szociális, nem agresszív jellegű magatartásformák:

4. szociális vizsgálódás: az ellenfél szaglászása, kurkászása, követése, rámászás, aláfurakodás

C) Agresszív jellegű magatartásformák:

5. fenyegető (offenzív) magatartások: agresszív kurkászás (kisebb csipkedések), birkózás (hátsó lábra emelkedve, mellső lábakkal), üldözés (menekülő állat gyors követése), oldalfenyegetések (borzolt szőrzettel, ívelt háttal közeledés), rúgás (hátsó lábbal)
6. domináns pozíció: a hátán fekvő (szubmisszív) fajtárs leszorítása; lényegében a fenyegető magatartásokhoz tartozik, azoknak egy jellegzetes formája
7. védekező (defenzív) magatartások: menekülés (gyors távolodás az ellenféltől), aktív védekező pozíció (hátsó lábakra felegyenesedve az ellenfél távoltartása), dermedés (merev, tónusos mozdulatlanság, gyors légzés)
8. alárendelt (szubmisszív) pozíció: az állat hanyatt fekszik, sokszor dermedéssel társulva, az ellenfél domináns pozíciója kíséri

A csoportos agresszió vizsgálatához egyórás videofelvételeket készítettünk az aktív (sötét) napszak kezdetén, melyeket később vakon elemeztünk. Minden egyes (egyedileg jelölt) állatra meghatároztuk a 3. táblázat szerinti alábbi magatartások frekvenciáját: fenyegető magatartás, domináns pozíció, védekező magatartás, alárendelt testtartás. Elemzés közben figyeltünk fel egy viselkedésre, amit később „indokolatlan védekezésnek” neveztünk. Ezt a védekező viselkedést nem fenyegető események váltották ki, például egy lakótárs környezetre irányuló felfedező magatartása a közelben, vagy a vizsgált állat megszaglászása egy lakótárs által, vagy akár a lakódobozon kívülről érkező ingerek (más lakódobozokból jövő hangok), míg a normális, „indokolt védekezést” minden esetben egy ellenfél fenyegető, támadó magatartására váltotta ki. Eszerint a védekező magatartást felosztottuk indokolt és indokolatlan védekezésre. Az összes harapás és a veszélyes harapások számát is meghatároztuk, de a meglehetősen alacsony harapásszám miatt a veszélyes harapások száma túl alacsony volt a megfelelő statisztikai értékeléshez (gyakorlatilag nem fordult elő). Ezért csak az összes harapás számát adjuk meg, a különböző altípusok között nem teszünk különbséget.

Az együtt alvás vizsgálatához a világos periódus elején, három webkamerával, három különböző szögből készítettünk fényképfelvételeket (anélkül, hogy az állatszobába beléptünk volna), s később ezeken vizsgáltuk a közvetlen fizikai

kontaktusokat. A pillanatszerű mintavételezés variabilitását kiküszöbölendő, kétnaponként együtt elemeztük az adatokat, tehát az első-második, a harmadik-negyedik, stb. napokat együtt kezeltük. Ha egy állat legalább az egyik napon közvetlen fizikai kontaktusban aludt legalább egy másik társával, akkor együtt alvónak tekintettük. Ha egyik napon sem volt fizikai kontaktusban egyetlen társával sem, akkor külön alvónak tekintettük.

5.4.3 A ragadozói agresszió vizsgálata

A ragadozói agressziót a 5.2.5. fejezetben leírtak szerint vizsgáltuk.

5.5 Hormonmérés

A farki vénából enyhe bemetszéssel nyertünk testmérettől függően 0,1-1 ml vérmintát. A mintavétel egyperces időablakon belül történt, ez biztosította, hogy a vérvétel maga nem befolyásolta a glükokortikoid-szintet. A vérmintákat jégen tartott, etilén-diamin-tetraecetsavat (EDTÁ-t) tartalmazó eppendorf csövekbe gyűjtöttük és 4 °C-on, 2500 fordulat/perc fordulatszámmal, 25 percig centrifugáltuk. A felülúszó plazmát lepipettázva -20 °C-ra helyeztük, s így tároltuk az analízisig. A hormonszint mérése „radioimmunoassay" (RIA) módszerrel történt [241]. Minden mintát kétszer mértünk meg. A mérések előtt a kortikoszteroid-kötő fehérjét (CBG) alacsony pH-n elimináltuk. Jelölőanyagként ^{125}I-jelölt kortikoszteron-karboximetiloxim-tirozin-metil észter származékát használtuk. A mérés érzékenysége 1 pmol/ml volt. A mérésen belüli variancia-együttható 10 %, a mérések közti 15 % körül volt. Minden mintát ugyanabban az assay-ben mértük meg.

5.6 Szövettani eljárások

5.6.1 Perfúzió

A c-Fos immunhisztokémiai vizsgálatához szükséges agymintákat perfúzió után preparáltuk ki az állatokból. A perfúziót a viselkedésteszt utáni 60-120. percre időzítettük, ebben az időszakban ugyanis a c-Fos fehérjetermékének szintje a sejtmagban megközelítőleg állandó és maximális. Egy kísérleten belül minden állat esetében pontosan ugyanakkora időeltolódást alkalmaztunk (60, 90 ill. 120 perc). A perfúzió ketamin-xylazin-prometazin keverékkel (50-10-5 mg/kg intraperitoneálisan)

történő altatásban történt. Az állat felszálló aortájának szájadékához vezetett kanülön keresztül, 150 ml 4 °C-os fiziológiás sóoldatot tartalmazó foszfát puffert (PBS; 0,1 M; pH = 7,4; desztillált vízzel 1000 ml-re kiegészítve a következő anyagok: 1,56 g NaH2PO4 (vízmentes); 15,1 g Na2HPO4 × 2H2O; 5 g NaCl és 0,2 g MgCl2 (VWR)) 300 ml fixáló oldat követett (4 % paraformaldehid PBS-ben oldva). Az agyak a koponyából való eltávolításuk után 3 órás posztfixáláson estek át (fixáló oldatban), majd azidos PBS-ben (az 5 g NaCl helyett 4 g NaCl-ot és 1 g Na-azidot (Fluka) tartalmazó PBS-oldat) tároltuk a metszésig. Metszés előtt az agyakat 48 órára 20 %-os szacharóz oldatba helyeztük (PBS-ben oldva), a fagyasztásos metszés során keletkező szöveti roncsolódás elkerülése érdekében. Az agyakból fagyasztó mikrotóm segítségével 30 µm vastagságú koronális metszetsorozatokat készítettünk. A metszeteket 4 °C-on, azidos PBS-ben tároltuk az immunhisztokémiai jelölések kezdetéig.

5.6.2 A c-Fos immunhisztokémiai jelölése és kvantitatív analízise

Az alkalmazott immunhisztokémiai protokoll a különböző kísérletek során lényegében ugyanaz volt. Röviden: egy 3 × 15 perces PBS-ben történő mosás után a metszetek 20 percre egy Triton-X-100-at (0,3 %) és hidrogén-peroxidot (0,09 %) tartalmazó PBS oldatba kerültek, mely az epitóp-hozzáférést, illetve a belső peroxidáz-aktivitás megszüntetését biztosította. A köztes mosásokat nem említve, 2 %-os normál lószérummal (PBS-ben oldva) végeztünk egy blokkoló kezelést is. Elsődleges ellenanyagként a c-Fos fehérje N terminálisa ellen termeltetett specifikus, poliklonális, nyúlban termeltetett ellenanyagot használtuk (4 °C-on, 48 órán át tartó inkubáció 1:5000 hígításban; sc-52, Santa Cruz Biotechnology, USA). Ez az ellenanyag nem lép keresztreakcióba a Fos protein család többi tagjával és megbízhatóan jelzi az akut neuronális aktivációt. Ezután 1 órán át tartó inkubáció következett biotin-konjugált F_{AB} lánc 1:1000 hígítású oldatában (kecskében termelt, nyúl ellen, Jackson Laboratories). Az ötödik kísérletben (mellékveseirtás) ezután sztreptavidin-konjugált tormaperoxidázt (1:1000, 1h, Jackson Laboratories) kapcsoltunk a másodlagos antitesthez, a hatodik (szociális izoláció) és hetedik (predáció) kísérletben a sztreptavidin-konjugált tormaperoxidáz reakció helyett avidin-biotin komplex (Vectastain ABC Kit, 1:1000, 1h, Vector) alkalmazására tértünk át a jobb jel-zaj arány miatt. A peroxidáz reakció Tris pufferben (pH = 7,6; 7,45 g Trizma (Sigma) előkevert kristály desztillált vízben oldva, 1000 ml-re kiegészítve) oldott diaminobenzidin-tetrahidroklorid (DAB-tetrahidroklorid,

0,2 mg/ml), nikkel-ammónium szulfát (0,1 %) és hidrogén-peroxid (0,003 %) jelenlétében zajlott, mely jelként sötét nikkel-DAB csapadékot adott.

Mivel a c-Fos fehérje a sejtmagban lokalizálódik és azt kitölti, ezért a jelölt sejtmagok jól elkülönültek jelöletlen környezetüktől. Ez a körülmény tette lehetővé a kvantitatív analízist. A vizsgálandó agyterületeket korábbi vizsgálataink és az irodalmi adatok alapján jelöltük ki, az agresszióban releváns agyrégiókra koncentrálva [27, 182]. Olympus digitális fényképezőgéppel felszerelt Olympus BX51 fénymikroszkóp 10-szeres nagyítású objektívjét használva digitális fényképeket készítettünk, majd az ImageJ szoftver (NIH, USA) segítségével a c-Fos pozitív sejtszám meghatározására automatizált módon került sor. Ennek során egy egységes háttérküszöb használata mellett a pozitív foltok minimális méretét 15 pixelben határoztuk meg. Ilyen beállítások mellet a háttér és a nemspecifikus jelölődések általi hiba minimálisnak mutatkozott. Minden vizsgált terület esetében mindkét oldalon számoltunk, az agyterületre jellemző standard kereten belül (4. táblázat). A metszeteket Paxinos és Watson [242] atlaszának megfelelően elemeztük.

5.7 Statisztikai elemzések

Az adatokat minden esetben átlag ± standard hiba (SE) formátumban adtuk meg, ez alól kivétel az együtt alvás, ahol az együtt alvó állatok arányát adtuk meg a csoport elemszámához képest. A statisztikai analízist a STATISTICA program (Statistica Inc., Tulsa, USA) segítségével végeztük.

A rezidens-betolakodó teszt nem normális eloszlású változói esetében Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk, melyet szignifikáns eredmény esetén Mann-Whitney U páros összehasonlításokkal egészítettünk ki. A csoportban mutatott agresszív viselkedések frekvenciáját négyzetgyök-transzformáció után kétfaktoros, ismételt méréses ANOVA modellben vizsgáltuk, ahol ismételt méréses faktor volt az idő, a második faktor volt a neveltetés (szociális/izolált). Szignifikáns eredmény esetén Newman-Keuls páros összehasonlításokat alkalmaztunk, Holm-Bonferroni korrekcióval. Az együtt alvó állatok arányát Chi-négyzet teszttel hasonlítottuk össze.

A kortikoszteron-szinteket kétfaktoros ANOVÁ-val vizsgáltuk, a páros összehasonlításokat Newman-Keuls post-hoc tesztekkel végeztük el (Holm-Bonferroni korrekcióval). A szívritmus, a testhőmérséklet és a mozgásaktivitás elemzését ismételt

méréses ANOVA modellben vizsgáltuk, ahol az egyik faktor a csoport volt, az ismételt méréses faktor pedig az idő.

A c-Fos adatok esetében varianciaelemzést alkalmaztunk. Egyfaktoros ANOVÁ-t alkalmaztunk ott, ahol nem különítettünk el anteroposzterior szinteket és alrégiókat (mert az előzetes vizsgálataink alapján nem különböztek egymástól); valamint kétfaktoros ismételt méréses ANOVÁ-t ott, ahol az anteroposzterior szinteket ismételt méréses faktorként vettük figyelembe. Az orbitofrontális és prefrontális kéreg esetében az alrégiókat vizsgáltuk ismételt méréses faktorként. Egyfaktoros ANOVA és szignifikáns csoporthatás esetén Newman-Keuls páros összehasonlításokkal vizsgáltuk a csoportok közötti különbséget (Holm-Bonferroni korrekcióval). Kétfaktoros ANOVA és szignifikáns interakció estén szintenként (alrégiónként) külön vizsgáltuk a csoportok közötti különbséget (Newman-Keuls, Holm-Bonferroni); ha pedig az interakció nem volt szignifikáns, de a csoporthatás igen, akkor csak a csoportok szerint végeztük a páros összehasonlításokat (Newman-Keuls, Holm-Bonferroni). A hetedik kísérletben a nem normális eloszlású adatsorok miatt logaritmus-transzformációt végeztünk a normalizálás érdekében. A magatartási változók és az egyes agyrégiók közti összefüggések feltárására nem-paraméteres Spearman korrelációt alkalmaztunk.

Szignifikáns hatásnak minden esetben a $p < 0,05$ értékeket tekintettük.

DOI:10.14753/SE.2014.1780

4. táblázat. A vizsgált agyterületek

Agyterület	Glükokortikoid-hiány (ötödik kísérlet) Anteroposzterior	Metszetek	Terület	Szociális izoláció és ragadozói agresszió (hatodik és hetedik kísérlet) Anteroposzterior	Metszetek	Terület
Prefrontális kéreg						
Mediális orbitofrontális kéreg		[46]		4,20; 3,70	2	0,564
Ventrális orbitofrontális kéreg		[46]		4,20; 3,70	2	0,564
Laterális orbitofrontális kéreg		[46]		4,20; 3,70	2	0,564
Infralimbikus kéreg		[46]		3,20; 2,70	2	0,469
Prelimbikus kéreg		[46]		3,20; 2,70	2	0,469
Anterior cinguláris kéreg		[46]		3,20; 2,70	2	0,469
Amigdala (kiterjesztett)						
Centrális amigdala	-1,80; -2,30	2	0,338	-1,80; -2,56	3	0,576
Mediális amigdala		[42]		-2,56; -2,80	3	0,576
Laterális-bazolaterális amigdala komplex	-2,30; -3,14	3	0,748	-2,30; -3,14	3	0,748
Mediális „bed nucleus of the stria terminalis”	-0,80; -0,90	2	0,403	-0,80; -0,90	2	0,403
Hipotalamusz						
Hipotalamikus támadási terület	-1,80; -2,30	2	0,384	-1,80; -2,30	3	0,575
Laterális hipotalamusz	-1.80; -3.60	3	0,696	-1,80; -3,60	3	0,696
Agytörzs és a vele kapcsolatban álló magok						
Centrális szürkeállomány:						
dorzomediális oszlop,	-7,80	1	0,092	-6,72; -8,72	3	0,092
dorzolaterális oszlop,	-7,80	1	0,207	-6,72; -7,80	2	0,207
laterális oszlop,	-7,80	1	0,282	-6,72; -8,72	3	0,282
ventrolaterális oszlop	-7,80	1	0,368	-7,80; -8,72	2	0,368
Dorzális raphe		[44]		-7,64; -7,80	2	0,806
Medián raphe		(Részletesen nem vizsgált)		-7,64; -7,80	2	0,210
Locus coeruleus		Szemikvantitatívan: [42]		-9,80; -10,04	2	0,149
Hipotalamikus paraventrikuláris mag (parvo)		[42] (3. ábra)		-1,40; -1,88	3	0,161
Ventrális tegmentális terület		(Részletesen nem vizsgált)		-6,04	2	0,102
Laterális szeptum		Szemikvantitatívan: [42]		0,70; 0,20	3	0,880
Nucleus accumbens, mag („core”)		(Részletesen nem vizsgált)		1,70; 1,00	2	0,403
Nucleus accumbens, héj („shell”)		(Részletesen nem vizsgált)		1,70; 1,00	2	0,235

Azokat az agyterületeket soroltuk fel, ahol a c-Fos aktivitást vizsgáltuk. *Anteroposzterior:* az első és az utolsó vizsgált anteroposzterior szint, a Bregmához viszonyítva, mm-ben kifejezve. A vizsgált *metszetek* számát és a vizsgált *terület* nagyságát (mm^2) is megadtuk. Azon agyterületek esetében, ahol nem vizsgáltuk a c-Fos aktivitást, kutatócsoportunk korábbi, azonos módszerrel nyert eredményeire hivatkozunk, amennyiben rendelkezésre áll.

DOI:10.14753/SE.2014.1780

6 Eredmények

6.1 Szociálisan izolált állatok glükokortikoid-szekréciója, autonóm működése és viselkedési jellemzői

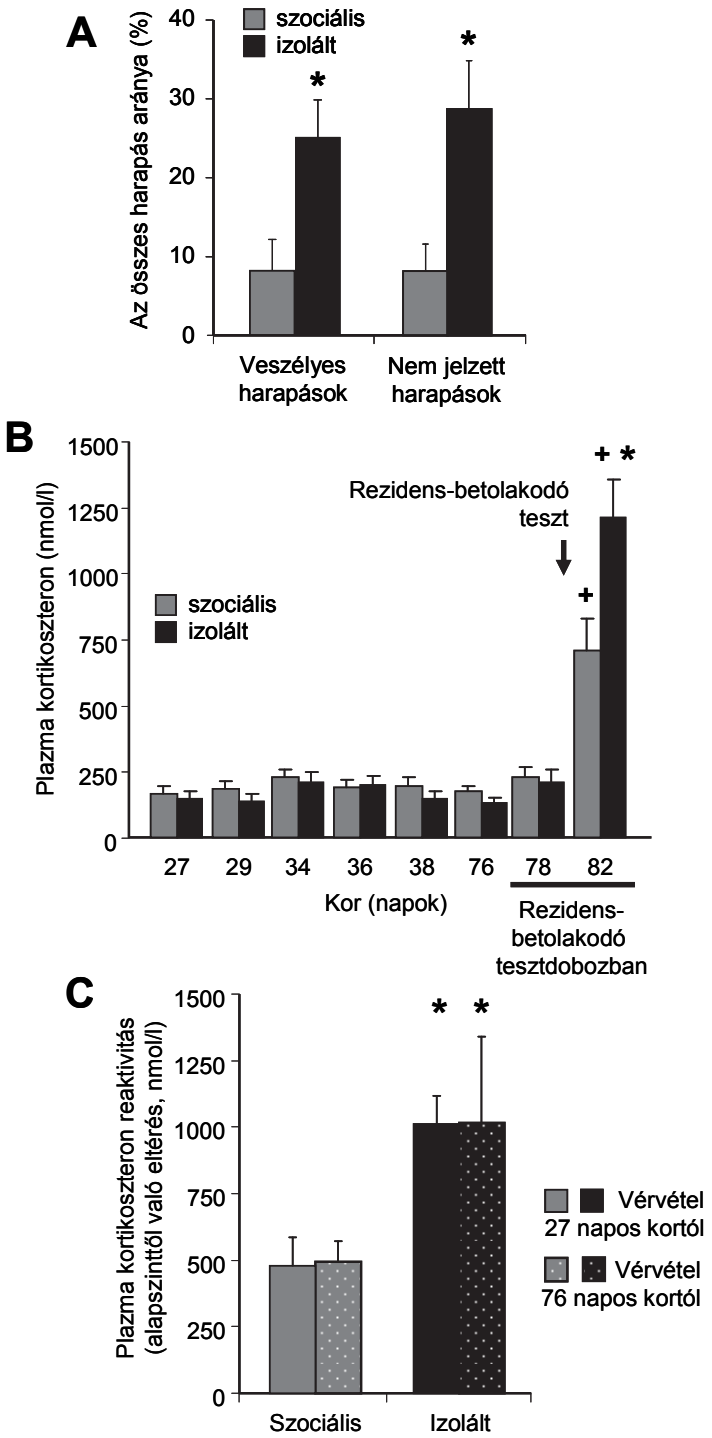
Az első kísérletben az elválasztás után izolált patkányok különböző életszakaszaiban vizsgáltuk a glükokortikoid-alapszinteket, valamint a felnőttkori agresszív interakció által kiváltott glükokortikoid-reaktivitást.

Kutatócsoportunk korábbi eredményeivel összhangban, a szociális izoláció hatására nőtt a sérülékeny területre irányuló (veszélyes) harapások aránya (K-W $H_{1;\,38} = 5{,}38$; $p < 0{,}05$; 6. A ábra). Ezzel együtt nőtt a nem jelzett harapások aránya is (K-W $H_{1;\,38} = 8{,}12$; $p < 0{,}01$; 6. A ábra).

A 27-82. napon mért kortikoszteron-szinteket együtt vizsgálva a kortikoszteron-szintekre szignifikáns hatása volt az idő és a tartási körülmények interakciójának ($F_{7;\,154} = 6{,}13$; $p < 0.001$; 6. B ábra). A post-hoc páros összehasonlítások alapján az alapszintek (27-78. nap) nem változtak időben, és nem függtek az izolációtól. Az agresszió hatására azonban mindkét csoportban megnőtt a vérplazma kortikoszteron-szintje (82. vs. 78. nap; $p < 0{,}001$), az izolált állatokban ráadásul magasabbra nőtt, mint a szociálisan nevelkedett állatokban ($p < 0{,}001$). Az ismétlődő vérvételek esetleges hatását tesztelve, ezen állatok kortikoszteron-szintjeit összehasonlítottuk olyan állatokéval, amelyektől korábban (76 napos kor előtt) nem vettünk vért. Az agresszióra adott kortikoszteron-választ (az alapszinttől való különbség) befolyásolta az izoláció ($F_{1;\,36\,(\text{izoláció})} = 9{,}16$; $p < 0{,}01$), de nem befolyásolta a korábbi vérvételek megléte vagy hiánya, sem e kettő interakciója (nem szignifikáns (n.sz.); 6. C ábra), tehát az ismételt vérvétel nem zavarta a méréseinket. Összességében tehát a szociális izolációnak a kortikoszteron-alapszintre nem volt hatása, ugyanakkor szinte megduplázta az agresszió által kiváltott kortikoszteron-választ.

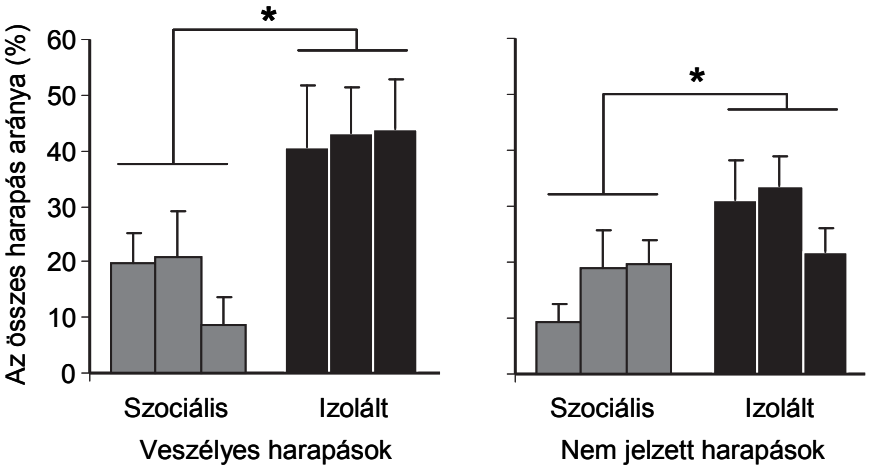
A második kísérletben az izoláció hatását vizsgáltuk felnőttkori agresszív interakciók során tapasztalható szívfrekvencia-változásra (az autonóm reaktivitás jellemzőjére).

DOI:10.14753/SE.2014.1780



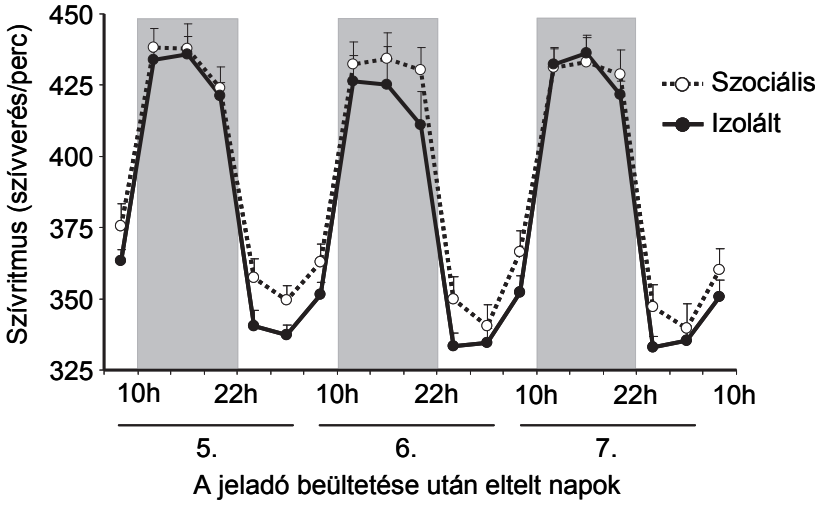
6. ábra. Az izolált patkányok agresszivitásának és glükokortikoid-szekréciójának jellemzői (első kísérlet). A) A rezidens-betolakodó tesztben a veszélyes harapások és az előre nem jelzett harapások aránya is jelentősen magasabb volt az izolált patkányok esetében a szociális kontrollokhoz képest. B) Az izolált patkányok kortikoszteron-alapszintje a hét hétig tartó izoláció során nem különbözött a szociális kontrollokétól, ám a rezidens-betolakodó teszt után mért reaktív glükokortikoid-szint fokozott volt az izolált patkányokban a szociális kontrollokhoz képest. C) A glükokortikoid-szint agresszív interakció által indukált növekedését nem befolyásolta a többszöri vérvétel, hiszen a vérvételek számától függetlenül a glükokortikoid-szint mintegy kétszeres növekedését mértük az izolált állatokban a szociális kontrollokhoz képest. *Szignifikáns különbség a szociális kontrollhoz képest ($p < 0,05$). $^{+}$Szignifikáns különbség a 78. napon mért alapszinthez képest ($p < 0,001$).

Ebben a kísérletben három agressziótesztet végeztünk, kétnapos időközönként. A veszélyes harapások aránya magasabb volt az izolált állatok esetén ($F_{1;\ 60\ (izoláció)} = 14{,}17$; $p < 0{,}005$), de ezt nem befolyásolta az idő (egymást követő tesztek), sem ezek interakciója (n.sz.; 7. ábra). Ugyanez igaz a nem jelzett harapásokra is ($F_{1;\ 60\ (izoláció)} = 4{,}52$; $p < 0{,}04$; idő és interakció: n. sz.). Az ábrát figyelmesen megnézve felmerülhet az olvasóban, hogy az ismételt tesztek során a veszélyes támadások aránya tovább nőtt, a támadások előrejelzése pedig helyreállt az izolált állatokban; ezt azonban a statisztikai elemzés nem erősítette meg.



7. ábra. Az izolált patkányok agresszivitásának minőségi paraméterei a két-két nap elteltével ismételt rezidens-betolakodó tesztekben (második kísérlet). A három, egymás mellett lévő oszlop a három rezidens-betolakodó teszt eredményeit mutatja. Az izoláció hatására a veszélyes harapások és a nem jelzett harapások aránya is jelentősen megnőtt, az ismételt teszteknek nem volt szignifikáns hatása. *Szignifikáns különbség a szociális kontrollhoz képest ($p < 0{,}04$).

A rezidens-betolakodó teszteket megelőző, nyugalmi időszakban a szívritmus, a testhőmérséklet és a mozgásaktivitás erős napi ritmust mutatott (szívritmus: $F_{17;\ 374\ (idő)} = 130{,}60$; testhőmérséklet: $F_{17;\ 374\ (idő)} = 71{,}00$; mozgásaktivitás: $F_{17;\ 374\ (idő)} = 144{,}86$; $p < 0{,}001$ minden esetben). Az izoláció egyik változót sem befolyásolta, és a faktorok interakciójának szintén nem volt szignifikáns hatása (n.sz. mindhárom változó esetén). A 8. ábrán példaként a szívritmus napi ingadozását mutatjuk be.

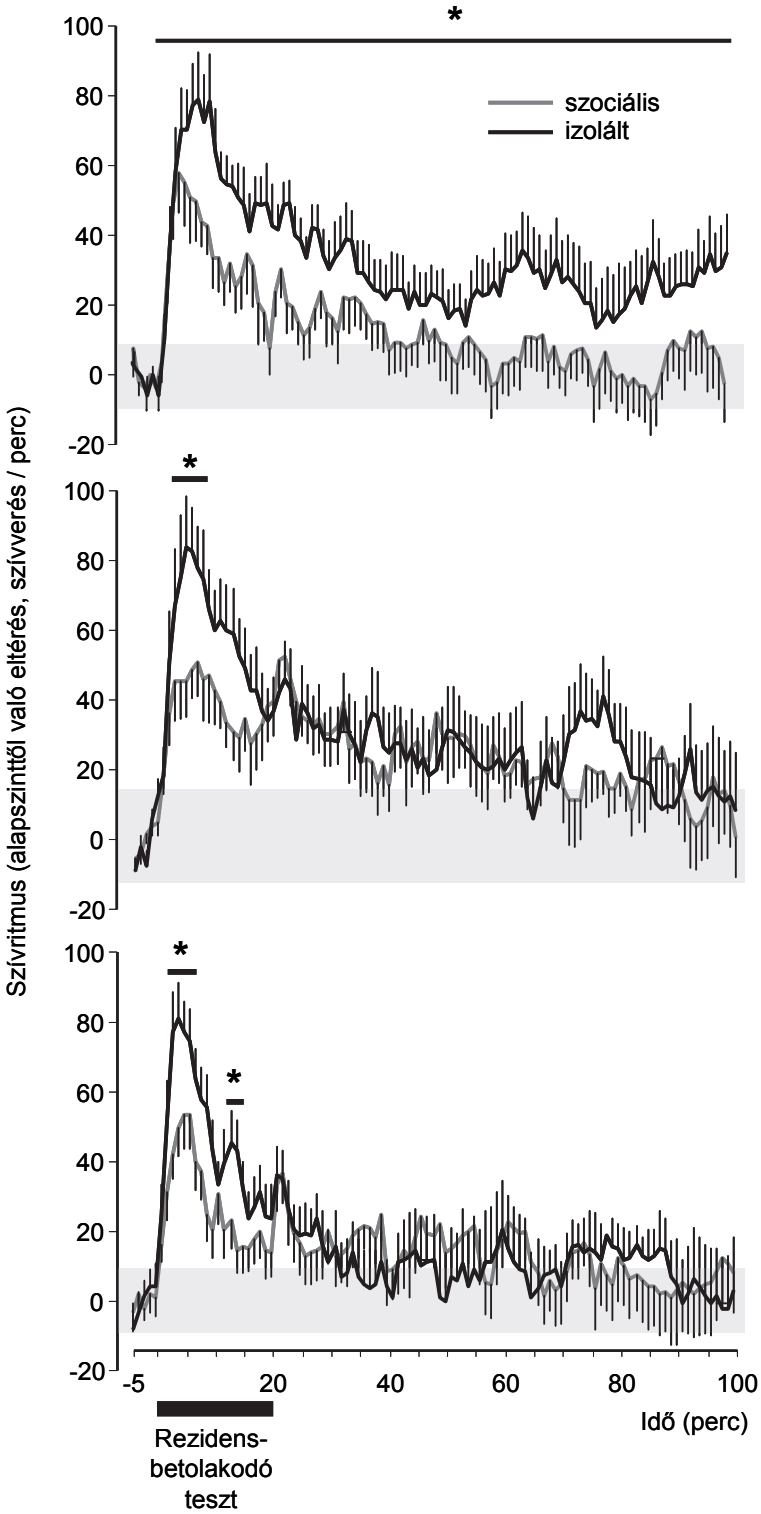


8. ábra. A szívritmus alakulása nyugalmi helyzetben az elválasztás utáni szociális izoláció hatására (második kísérlet). A szívfrekvencia-értékeket a műtét utáni 5., 6. és 7. napon elemeztük, négyórás intervallumokban átlagolva. Az szívritmus alapciklusát nem befolyásolta a szociális izoláció. A világos, tehát az inaktív napszakban sejthető alapszint-csökkenést a statisztikai elemzés nem erősítette meg.

Az agresszív interakció során mért szívritmus-emelkedés szignifikánsan magasabb volt az izolált állatokban, mint a szociális kontrollokban (9. ábra). Az első rezidens-betolakodó teszt esetén a különbség szignifikáns volt a teszt teljes időtartamára és az azt követő 80 percre is ($F_{1;\,20\,(\text{izoláció})} = 5{,}87$; $p < 0{,}03$; $F_{99;\,2178\,(\text{idő})} = 6{,}30$; $p < 0{,}001$; interakció n. sz.; 9. ábra, felső diagram). A második ($F_{99;\,2178\,(\text{interakció})} = 1{,}26$; $p < 0{,}05$) és a harmadik ($F_{99;\,2178\,(\text{interakció})} = 1{,}29$; $p < 0{,}04$) tesztben szignifikáns interakciót találtunk. Ezekben a tesztekben a csoportok közötti különbség csak bizonyos időszakokban volt szignifikáns (9. ábra, középső és alsó diagram). Összefoglalva elmondhatjuk, hogy az első agresszív interakció során a szociális kontrollokénál jelentősen nagyobb szívritmus-emelkedést figyeltünk meg az izolált állatokban, amely jóval tovább tartott, mint maga az interakció: még akkor is fennmaradt a fokozott szívritmus, amikor a szociális kontrollokban már visszaállt az alapszint. Az ezt követő találkozások során az izolált állatok esetén a szívritmus-emelkedés csúcsa lett magasabb.

A fokozott szívritmus-emelkedés nem származhatott fokozott mozgásaktivitásból, hiszen az izoláció nem befolyásolta a mozgásaktivitást egyik rezidens-betolakodó teszt során sem (n. sz.). Ezzel szemben az idő hatása szignifikáns volt, jelezve a mozgásaktivitás növekedését a rezidens-betolakodó teszt során (az $F_{99;\,2178\,(\text{idő})}$ értékek az első, második és harmadik tesztben 10,31; 8,81 és 8,05 voltak; $p < 0{,}001$ mindhárom esetben). Nem volt szignifikáns interakció a faktorok között. Az adatokat terjedelmi okokból nem mutatjuk be részletesen.

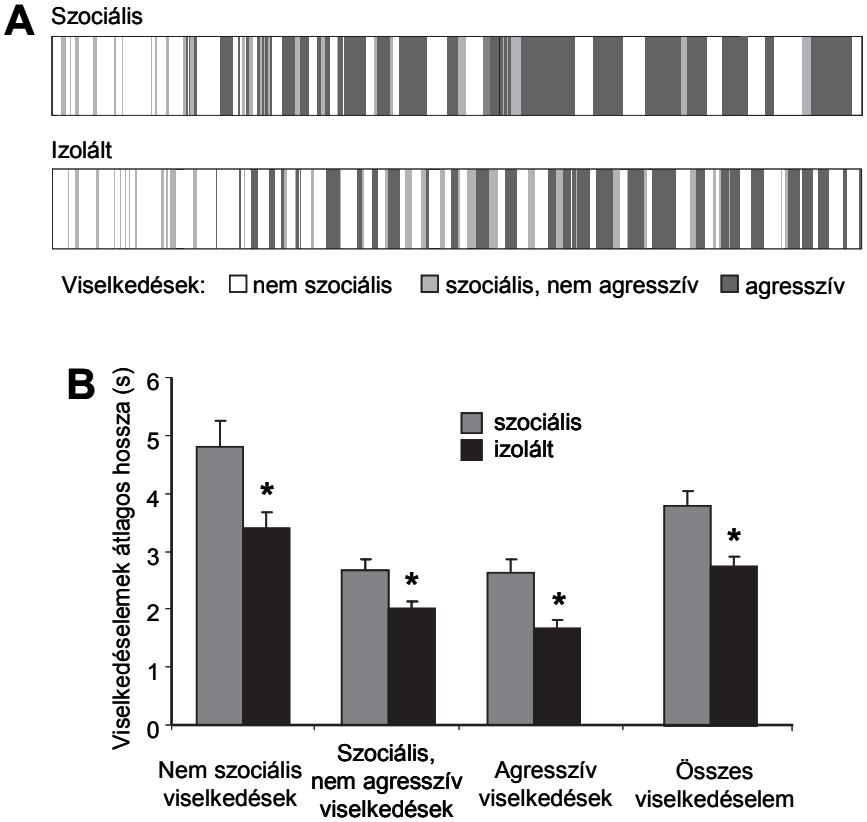
DOI:10.14753/SE.2014.1780



9. ábra. Az izolált patkányok szívritmus-emelkedésének alakulása a három egymást követő rezidens-betolakodó teszt ideje (20 perc) és az azokat követő 80 perc alatt (második kísérlet). A felső ábrán látható az első, a középső ábrán a második, az alsó ábrán a harmadik rezidens-betolakodó teszt alatt és után mért szívritmus-változás az alapszinthez képest. Alapszintnek a tesztet megelőző 30 percben mért szívritmusértékek átlagát tekintettük, ennek szórását mutatják a szürke sávok. *Szignifikáns különbség a szociális kontrollhoz képest ($p < 0,05$).

DOI:10.14753/SE.2014.1780

Korábbi kísérleteink elemzésekor tűnt fel, hogy az izolált állatok esetében a különböző viselkedéselemek a rezidens-betolakodó teszt során a szokásosnál gyakrabban váltják egymást. Ezt szemlélteti a 10. A ábra. Ezért a második kísérletben azt is vizsgáltuk, hogy a különböző viselkedéselemek átlagos hossza változik-e az izoláció hatására. Eredményeinket terjedelmi okokból itt csak röviden mutatjuk be (10. B ábra): mind a nem szociális viselkedések (M-W $U = 28{,}0$; $p < 0{,}02$), a nem agresszív szociális viselkedések (M-W $U = 28{,}0$; $p < 0{,}02$) és az agresszív viselkedések (M-W $U = 23{,}0$; $p < 0{,}005$) átlagos hossza csökkent az izoláció hatására. Szintén csökkenés jellemző az összes viselkedéselem átlagos hosszára (M-W $U = 25{,}0$; $p < 0{,}007$). Mindez azt jelenti, hogy az izolált állatok a rezidens-betolakodó tesztben gyorsan váltogatták a különböző viselkedéselemeket. Fontos megjegyezni, hogy ezt az eredményt több, köztük műtét nélküli kísérletben is reprodukáltuk (itt részletesen nem mutatjuk be).



10. ábra. A különböző viselkedéselemek átlagos hossza a rezidens-betolakodó teszt során az izolált és szociális patkányokban (második kísérlet). A) Egy tipikus szociális és egy tipikus izolált állat viselkedésmintázata a rezidens-betolakodó teszt 20 perce alatt. B) Az egyes viselkedések átlagos hossza csökkent az izolált csoportban, tehát gyakrabban váltottak egyik viselkedésből a másikba és így tovább. *Szignifikáns különbség a szociális kontrollhoz képest ($p < 0{,}02$).

DOI:10.14753/SE.2014.1780

6.2 Szociálisan izolált patkányok csoportban mutatott viselkedése és a felnőttkori reszocializáció hatása az izolált állatok agresszivitására

A harmadik kísérletben a korábbi eredményeknek megfelelően az elválasztás utáni szociális izoláció abnormális támadásmintázathoz vezetett a rezidens-betolakodó tesztben, azaz a veszélyes harapások aránya megnőtt (5. táblázat; M-W $U = 38$, $p < 0{,}015$). Az agresszivitás mennyiségi mérőszáma (harapásszám), valamint az előre nem jelzett harapások aránya (az összes harapásszám százalékában) nem mutatott szignifikáns változást. Azok az izoláltan nevelt állatok, amelyeket később reszocializáltunk (izo-reszoc) vagy továbbra is izoláltan tartottunk (izo-izo), hasonlóan viselkedtek ebben az első rezidens-betolakodó tesztben (veszélyes harapások: K-W $H_{2;\,27} = 6{,}85$; $p < 0{,}034$; páros összehasonlítások: szociális vs. izo-izo M-W $U = 21$; $p < 0{,}039$; szociális vs. izo-reszoc M-W $U = 17$; $p < 0{,}019$; izo-izo vs. izo-reszoc: n. sz.; a többi változó esetén nem szignifikáns K-W tesztek). Ez a hasonlóság abból adódott, hogy e csoportokat pontosan az első rezidens-betolakodó teszt eredménye alapján, kiegyensúlyozottan hoztuk létre.

5. táblázat. A harapások mennyiségi és minőségi mérőszámai az első rezidens-betolakodó teszt során.

Csoport	Összes harapásszám	Veszélyes harapások (összes %-a)	Nem jelzett harapások (összes %-a)
Szociális	4,36 ± 1,53	6,25 ± 3,46	12,00 ± 8,95
Izolált (összes)	4,38 ± 0,78	***38,04 ± 8,52****	23,71 ± 9,05
Későbbi izo-izo	4,13 ± 1,23	***40,38 ± 13,31****	29,36 ± 13,70
Későbbi izo-reszoc	4,63 ± 1,03	***35,69 ± 11,49****	18,06 ± 12,41

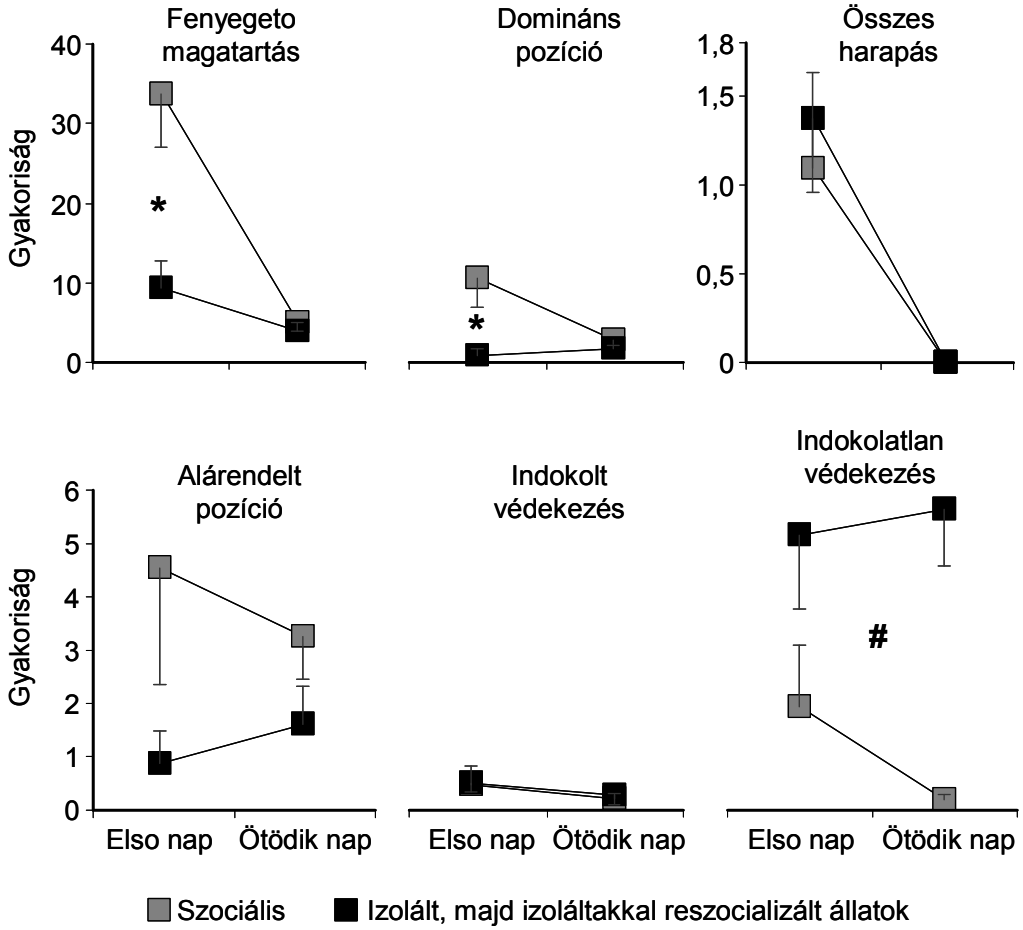
A veszélyes és a nem jelzett harapásokat az összes harapás százalékában fejeztük ki. Az izo-izo és az izo-reszoc az izolált csoport két alcsoportja, melyek az első rezidens-betolakodó tesztig azonos kezeléseken estek át, szétválásuk e teszt után következett (izo-izo: továbbra is izolált; izo-reszoc: reszocializált). *Szignifikáns különbség a szociális csoporthoz képest ($p < 0{,}039$).

A reszocializáció első és ötödik napján a csoportban mutatott agresszív viselkedés különböző paramétereit kvantifikáltuk (11. ábra). A fenyegető (offenzív) viselkedés esetén a kísérleti csoport ($F_{1;\,17} = 8{,}24$, $p < 0{,}011$), az idő ($F_{1;\,17} = 23{,}68$, $p < 0{,}001$), és ezek interakciója ($F_{1;\,17} = 8{,}61$, $p < 0{,}010$) szignifikáns hatást mutatott. A páros összehasonlítások alapján elmondhatjuk, hogy a fenyegető magatartás gyakorisága az első napon az izo-reszoc csoportban mintegy negyede volt a szociális

csoportban mért gyakoriságnak ($p < 0,001$). Az ötödik napon egyik csoport sem mutatott számottevő fenyegető magatartást. A domináns pozíció hasonló mintázat szerint változott, a kísérleti csoport ($F_{1; 17} = 9,83$, $p < 0,007$) és az interakció ($F_{1; 17} = 5,28$; $p < 0,035$) hatása szignifikáns volt. A páros összehasonlítások alapján a domináns pozíció gyakorisága az első napon az izo-reszoc csoportban csak mintegy tizede volt a szociális csoportban mért gyakoriságnak ($p < 0,003$). Az ötödik napon mindkét csoportban alacsony gyakoriságot tapasztaltunk (n. sz.). A harapások száma hasonló volt a két csoportban mindkét napon. Az első napon kevés – de nullánál szignifikánsan több – harapás volt megfigyelhető mindkét csoportban (szociális vs. nulla: $t_{10} = 2,24$; $p < 0,049$; izo-reszoc vs. nulla: $t_7 = 3,38$; $p < 0,012$; szociális vs. izo-reszoc: n.sz.), míg az ötödik napon egyik csoportban sem figyeltünk meg egyetlen harapást sem. Az alárendelt pozíció gyakorisága az izo-reszoc csoportban szintén alacsonyabb volt, mint a szociális csoportban, ám ez nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét ($F_{1; 17 (csoport)} = 3,87$; $p = 0,066$). Az indokolt védekezés gyakorisága mindkét csoportban alacsony volt, e változó esetében semmilyen statisztikai hatást nem tapasztaltunk (n. sz. minden faktor). Az indokolatlan védekezés gyakorisága a szociális csoportban alacsony volt az első napon, és gyakorlatilag eltűnt az ötödik napra. Az izo-reszoc csoportban azonban mindkét napon, változatlan gyakorisággal megfigyelhető volt az indokolatlan védekezés, s e gyakoriság a szociális csoporténál jelentősen nagyobb volt ($F_{1; 17 (csoport)} = 31,5$; $p < 0,001$).

A három hétig tartó reszocializációs periódus minden napján vizsgáltuk a társakkal való együtt alvást, és ezt kétnapos összesítésben elemeztük. A szociális csoportban a reszocializációs periódus teljes időszaka alatt (amely kezelés e csoport esetében inkább csak újracsoportosításnak tekinthető) stabilan magas volt az együtt alvók aránya. Ezzel szemben a reszocializációs periódus kezdetén az izo-reszoc csoportban az együtt alvó állatok aránya kisebb volt, mint a szociális csoportban (12. A ábra). Ez a különbség statisztikailag szignifikáns volt az első-második napon ($Chi^2(1) = 7,90$; $p < 0,005$) és az ötödik-hatodik napon ($Chi^2(1) = 5,83$; $p < 0,016$), e kettő között pedig látható volt, bár nem szignifikáns. Egy héttel a reszocializáció kezdete után ez a különbség már nem volt látható. A reszocializáció utolsó két napján egy fordított különbséget tapasztaltunk (19-20. nap: $Chi^2(1) = 4,94$; $p < 0,027$). A heti átlagok összehasonlításakor az első héten az együtt alvó állatok aránya jelentősen

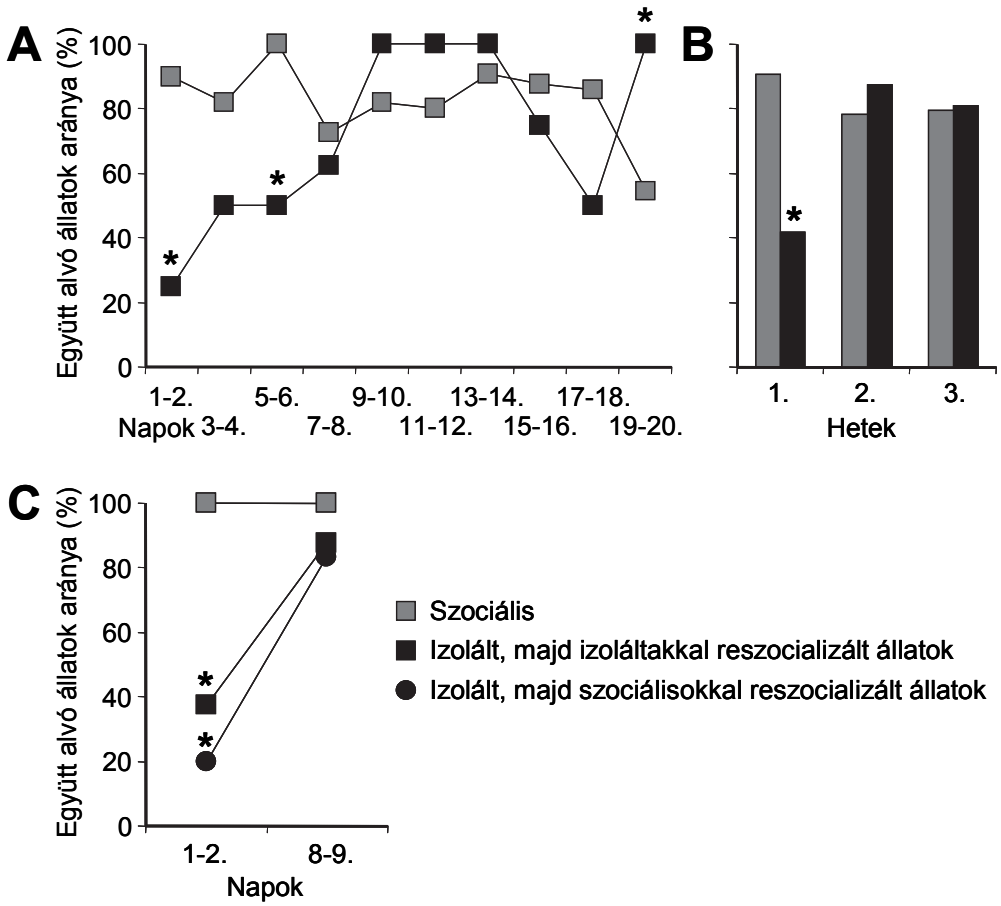
alacsonyabb volt az izo-reszoc csoportban a szociális csoporthoz képest ($Chi^2(1) = 5,51$; $p < 0,019$; 12. B ábra), a második és a harmadik héten pedig nem különböztek a szociális csoporttól (n. sz.).



11. ábra. A szociális izoláció hatása a csoportban mutatott agresszív viselkedésre közvetlenül a csoport létrehozása után, valamint a reszocializáció ötödik napján (harmadik kísérlet). A kontroll állatok esetében az új csoport létrejöttekor gyakori fenyegető és domináns magatartás nem jellemző az izolált állatok viselkedésére. Ezzel együtt a támadások száma hasonló. Az alárendelt viselkedés látszólagos csökkenése nem szignifikáns. Az izolált állatok gyakran védekező magatartással reagáltak nem indokolt helyzetekben is, és ezt nem szűnt meg a reszocializáció ötödik napjára. *Szignifikáns különbség a szociális kontrollhoz képest az adott napon (post-hoc $p < 0,003$). #A csoport faktor szignifikáns hatása az ANOVA-modellben, tehát mindkét napra vonatkozóan ($p < 0,001$).

A negyedik kísérletben a rezidens-betolakodó tesztben a veszélyes harapások és a nem jelzett harapások aránya is magasabb volt az izolált állatokban a szociális csoporthoz képest (részletesen nem mutatjuk be). A negyedik kísérletet azért végeztük el, hogy megvizsgáljuk, hogy az izoláltan nevelt állatok esetében a lakótársak szociális háttere (szociális vagy izolált) befolyásolja-e az együtt alvó állatok arányát. Az első-második napon az izoláltan nevelt patkányok kisebb arányban aludtak együtt társaikkal, mint a szociálisan nevelt csoport, függetlenül attól, hogy az előbbiek lakótársai szociális

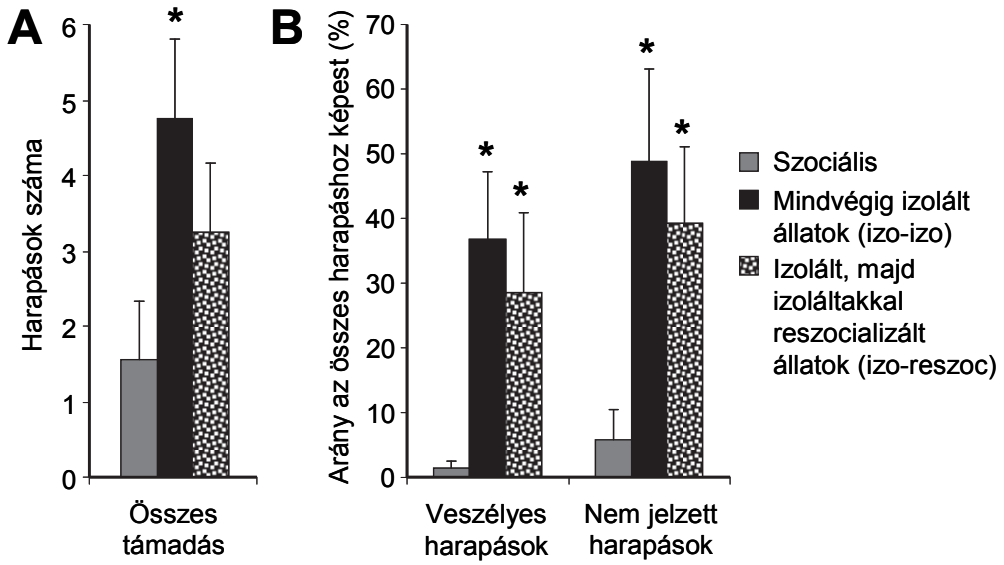
($Chi^2(1) = 9,24$; $p < 0,003$) vagy izolált ($Chi^2(1) = 7,27$; $p < 0,008$) neveltetésűek voltak (12. C ábra). E két izolált neveltetésű csoport tagjai azonban hasonló arányban aludtak együtt lakótársaikkal (n. sz.). A nyolcadik-kilencedik napon már mindkét izolált, majd újracsoportosított csoportban a szociális csoporthoz hasonló arányban fordultak elő az együtt alvók (n. sz.).



12. ábra. Az elválasztás utáni szociális izoláció hatása a lakótársakkal való együtt alvás mértékére (harmadik és negyedik kísérlet). A) Az izoláció csökkentette az együtt alvók arányát, ám ez a reszocializáció első hete alatt helyreállt. B) Az együtt alvók arányát egyhetes átlagok alapján is megvizsgáltuk: az izoláltak esetében az első héten tapasztalt csökkenés a második és harmadik héten már nem jelent meg. C) Egy külön kísérletben megvizsgáltuk, hogy van-e hatása az izolált állatok együtt alvására a lakótársak szociális hátterének. Az izoláció hatása a csökkent együtt alvásra és az együtt alvás reszocializáció során történő javulására nem függött a lakótársak izolált vagy szociális voltától. *Szignifikáns különbség a szociális kontrollhoz képest ($p < 0,027$).

Visszatérve a harmadik kísérlet eredményeire: ebben a kísérletben a három hétig tartó reszocializáció után ismét vizsgáltuk az agresszivitást a rezidens-betolakodó tesztben. A reszocializáció mérsékelte a harapásszámot az izo-reszoc csoportban, így az a szociális csoport és a nem reszocializált izolált (izo-izo) csoport szintje között volt a második rezidens-betolakodó tesztben (13. A ábra; K-W $H_{2;\,27} = 6,98$; $p < 0,031$; páros

összehasonlítások: szociális vs. izo-izo M-W U = 14,5; p < 0,015; szociális vs. izo-reszoc n. sz.; izo-izo vs. izo-reszoc n. sz.). Ezzel szemben az agresszió abnormalitását jelentő minőségi változásokat nem állította vissza a három hét reszocializáció. A veszélyes harapások aránya magas maradt a reszocializált izoláltakban, és azokban az állatokban is, amelyeket mindvégig izolálva tartottunk (13. B ábra; K-W $H_{2;\,27}$ = 12,30; p < 0,003; páros összehasonlítások: szociális vs. izo-izo M-W U = 6,0; p < 0,001; szociális vs. izo-reszoc M-W U = 18,5; p < 0,013; izo-izo vs. izo-reszoc: n. sz.). Az előre nem jelzett harapások aránya szintén hasonlóan magas volt a két izolált csoportban, szignifikánsan magasabb, mint a szociális csoportban (K-W $H_{2;\,27}$ = 9,07; p < 0,012; páros összehasonlítások: szociális vs. izo-izo M-W U = 15; p < 0,009; szociális vs. izo-reszoc M-W U = 16,0; p < 0,012; izo-izo vs. izo-reszoc: n. sz.).



13. ábra. A reszocializáció hatása az izolált állatok rezidens-betolakodó tesztben mutatott agresszív viselkedésére (harmadik kísérlet). A) Három hét reszocializáció némiképp csökkentette a harapásszámot (az agresszivitás mennyiségi jellemzőjét), amely a reszocializált izoláltak esetében a szociális kontroll és a mindvégig izolált állatoké között volt. B) Az izolált állatok abnormális agresszivitásának minőségi jellemzőire nem volt hatással a három hét reszocializáció: mind a veszélyes harapások aránya, mind pedig az előre nem jelzett harapások aránya ugyanolyan magas maradt, mint a mindvégig izolált állatok esetében. *Szignifikáns különbség a szociális kontrollhoz képest (p < 0,015).

6.3 A mellékveseirtás következtében kialakuló abnormális agresszió során megfigyelt agyi aktivációs mintázatok

A mellékveseirtott és az álműtött patkányok agresszivitásának az ötödik kísérletben, a rezidens-betolakodó tesztben kvantifikált legfontosabb mennyiségi és

minőségi mérőszámait a 6. táblázat foglalja össze. A mellékveseirtás nem okozott mennyiségi növekedést az agresszivitásban: a harapásszám nem különbözött az álműtött kontrollokétól (M-W $U = 23,5$; $p > 0,36$). Minőségileg azonban jelentős eltérést tapasztaltunk: a mellékveseirtott patkányok harapásainak 61 %-a az ellenfél sérülékeny testrészeire irányult (veszélyes harapások), míg a kontroll patkányok harapásainak 13 %-a volt ilyen jellegű (M-W $U = 2,0$; $p < 0,002$). Továbbá a mellékveseirtott patkányok csoportjában 2,3-szer annyi harapás jut egy fenyegetésre, mint a kontroll csoportban (M-W $U = 11,0$; $p < 0,028$), ez a mérőszám az előre nem jelzett harapások mennyiségének növekedését jelzi.

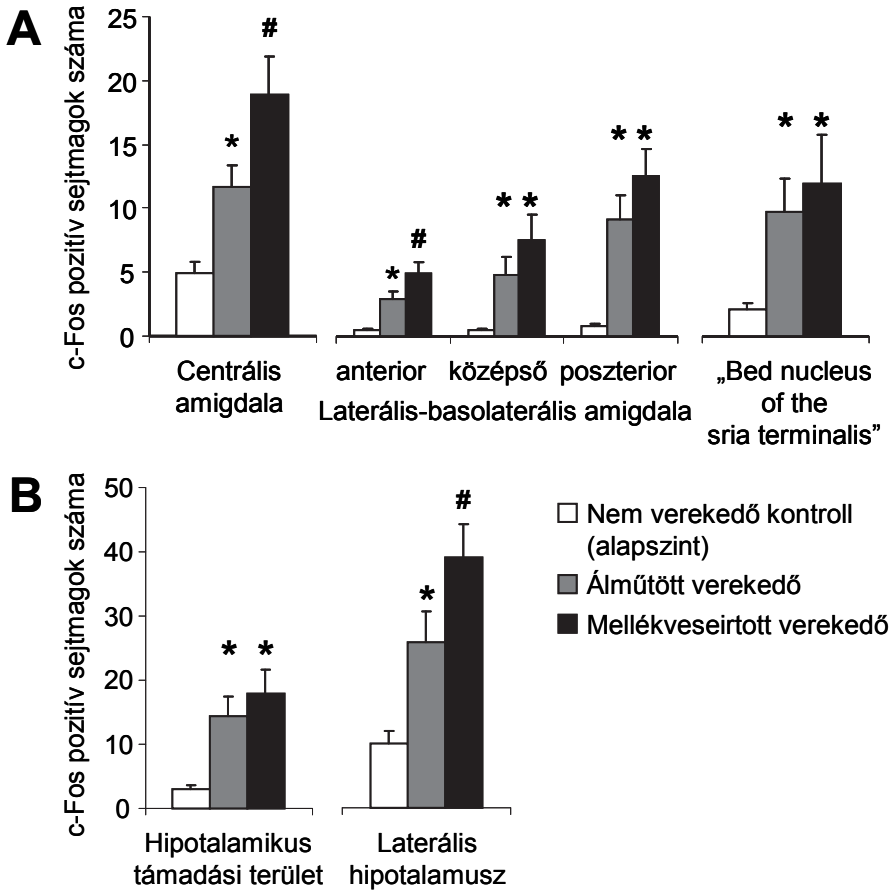
6. táblázat. A mellékveseirtás hatása az agresszív viselkedés legfontosabb mennyiségi és minőségi paramétereire

Kísérleti csoport	Összes harapásszám	Veszélyes harapások (összes %-a)	Harapás/fenyegetés arány
Álműtött	4,9 ± 1,1	**13,0 ± 5,7**	**0,19 ± 0,06**
Mellékveseirtott	6,5 ± 1,2	**61,2 ± 8,43***	**0,44 ± 0,11***

*Szignifikáns különbség az álműtött csoporthoz képest ($p < 0,027$).

A mellékveseirtott patkányok esetén az agyi aktivációs mintázatok (c-Fos pozitív sejtmagok számának) vizsgálata azokra az agyterületekre terjedt ki, amelyeket kutatócsoportunk korábban nem vizsgált ebben a paradigmában, így elsősorban a ragadozói agresszió szabályozásában szerepet játszó agyterületekre. Először az amigdalát vizsgáltuk meg (14. A ábra). A centrális amigdala esetében a kísérleti csoport hatása a c-Fos aktivációra szignifikáns volt ($F_{2; 24} = 14,41$; $p < 0,001$), az anteroposzterior szint (Bregmától való távolság) és e két változó interakciója nem mutatott szignifikáns hatást. A páronkénti összehasonlítás eredménye szerint a centrális amigdala aktiválódott az agresszív interakció hatására a nem verekedő kontrollhoz képest (álműtött verekedők: $p < 0,019$; mellékveseirtott verekedők: $p < 0,001$), ráadásul a mellékveseirtott verekedő patkányokban fokozott aktiváció volt megfigyelhető az álműtött verekedőkhöz képest ($p < 0,013$). A laterális-bazolaterális amigdala komplex c-Fos aktivációja szignifikáns csoporthatást mutatott ($F_{2; 25} = 23,22$; $p < 0,001$); az anteroposzterior szint ($F_{2; 50} = 22,16$; $p < 0,001$) és az interakció ($F_{4; 50} = 5,70$; $p < 0,001$) szintén szignifikáns volt. A páros összehasonlítások szerint a nem verekedő kontrollhoz képest mindkét (álműtött és mellékveseirtott) verekedő csoportban megnőtt az aktivitás mindhárom vizsgált szinten ($p < 0,018$ minden esetben), de a két verekedő

csoport közötti különbség egyedül az anterior szinten (Bregma -2,30 mm) érte el a statisztikai szignifikancia szintjét ($p < 0,015$). A mediális „bed nucleus of the stria terminalis” c-Fos aktivációjának elemzésekor szignifikáns csoporthatást találtunk ($F_{2;\,24} = 5,10$; $p < 0,015$), az anteroposzterior szint és az interakció hatása nem volt szignifikáns. A páronkénti összehasonlítások szerint a verekedő állatokban nőtt a c-Fos pozitív sejtmagok száma (álműtött: $p < 0,034$; mellékveseirtott: $p < 0,022$), de a mellékveseirtás nem okozott további aktiváció-fokozódást ($p > 0,52$).



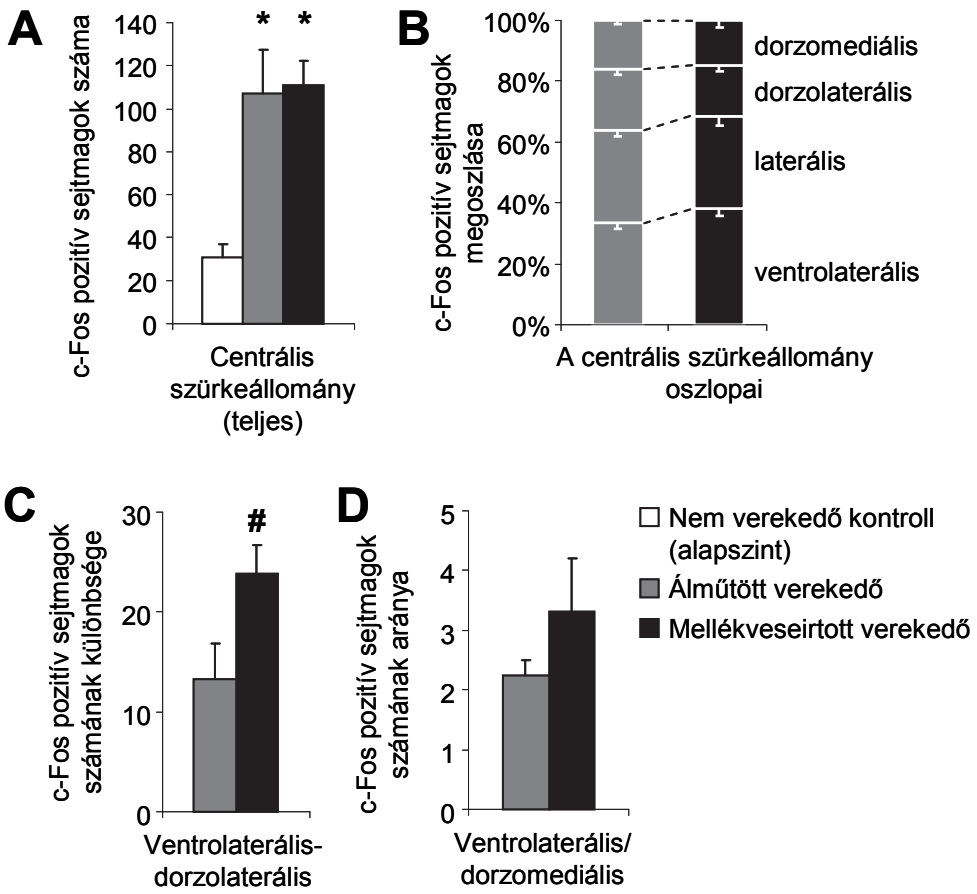
14. ábra. A krónikus glükokortikoid-hiány (mellékveseirtás és kortikoszteron-tabletta beültetése) hatása a fajon belüli és a ragadozói agresszivitás szabályozásában szerepet játszó A) amigdaláris és B) hipotalamikus agyterületek aktivációjára a rezidens-betolakodó tesztben (ötödik kísérlet). Minden vizsgált agyterület aktiválódott az agresszív interakció hatására. A centrális amigdala, a laterális-bazolaterális amigdala anterior része, valamint a laterális hipotalamusz fokozottan aktiválódott a glükokortikoid-hiányos állatokban. *Szignifikáns különbség a nem verekedő kontrollhoz képest ($p < 0,034$). #Szignifikáns különbség a nem verekedő kontrollhoz és az álműtött verekedőhöz képest is ($p < 0,027$).

A következő lépésben a hipotalamusz c-Fos aktivációját kvantifikáltuk (14. B ábra). A hipotalamikus támadási terület esetén szignifikáns csoporthatást tapasztaltunk ($F_{2;23} = 8,46$; $p < 0,002$), az anteroposzterior szint hatása is szignifikáns volt

($F_{1;23} = 4,76$; $p < 0,040$), de az interakció nem volt szignifikáns. A páronkénti összehasonlítás szerint az agresszív interakció hatására aktiválódott ez a terület a nem verekedőkhöz képest (álműtött: $p < 0,012$; mellékveseirtott: $p < 0,004$), de a mellékveseirtás nem okozott fokozott aktivációt ($p > 0,35$). Ezzel szemben a laterális hipotalamuszban csak a csoport hatása volt szignifikáns ($F_{2;\,24} = 14,40$; $p < 0,001$), s itt nemcsak a verekedés váltott ki aktivációt (álműtött: $p < 0,010$; mellékveseirtott: $p < 0,001$), de a mellékveseirtott patkányok fokozott aktivációt mutattak ($p < 0,027$).

A középagyi centrális szürkeállomány teljes aktivációja (a különböző oszlopokban számolt c-Fos pozitív sejtmagok számának összege) szignifikáns csoporthatást mutatott ($F_{2;\,24} = 13,68$; $p < 0,001$, 15. A ábra). A páros összehasonlítások szerint szignifikánsan aktiválódott ez a terület a rezidens-betolakodó tesztben a nem verekedő kontrollokhoz képest (álműtött: $p < 0,001$; mellékveseirtott: $p < 0,001$), ám nem volt különbség az álműtött és a mellékveseirtott verekedő csoportok között. Ha azonban megnézzük a 15. B ábrát, láthatjuk, hogy az aktiválódó idegsejtek eloszlása a centrális szürkeállomány különböző oszlopai között nem azonosképpen alakult a két verekedő csoportban: a ventrolaterális oszlop aktivációja némiképp nőtt, míg a dorzális oszlopok aktivációja némiképp csökkent a mellékveseirtás hatására. Ezért megvizsgáltuk a ventrolaterális-dorzolaterális oszlopok különbségének alakulását az álműtött és a mellékveseirtott verekedő csoportban, és szignifikáns különbséget találtunk ($F_{1;\,13} = 5,31$; $p < 0,039$), tehát az aktiváció ventrális irányba tolódott el a mellékveseirtott patkányok esetén (15. C ábra). Megvizsgáltuk továbbá a ventrolaterális-dorzomediális oszlopok különbségét is, valamint a ventrolaterális/dorzolaterális és a ventrolaterális/dorzomediális oszlopok arányát is, s bár ezek a változók is az aktiváció ventrális irányba történő eltolódása felé mutattak a mellékveseirtott állatokban, e különbségek nem bizonyultak szignifikánsnak (a 15. D ábra példaként a ventrolaterális/dorzomediális arányt mutatja be).

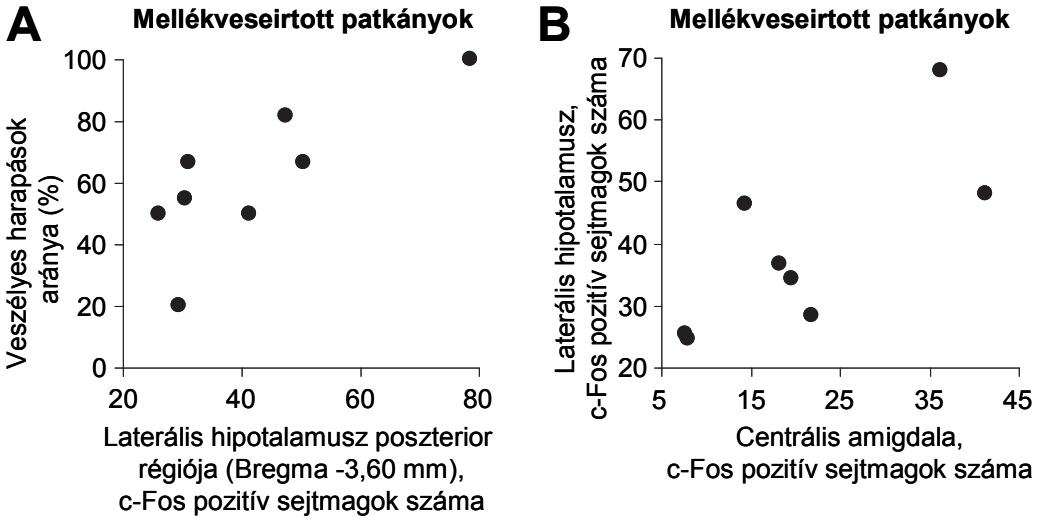
DOI:10.14753/SE.2014.1780



15. ábra. A krónikus glükokortikoid-hiány (mellékveseirtás és kortikoszteron-tabletta beültetése) hatása a fajon belüli és a ragadozói agresszivitás szabályozásában szerepet játszó középagyi centrális szürkeállomány aktivációjára a rezidens-betolakodó tesztben (ötödik kísérlet). A) A teljes centrális szürkeállományt együtt tekintve aktiválódott az agresszív interakció során, de a mellékveseirtásnak nem volt hatása az aktivációra. B) Külön vizsgálva a centrális szürkeállomány oszlopait láthatjuk, hogy az egyes oszlopok relatív aktivációja a csoportok között eltérő. C) A ventrolaterális és a dorzolaterális oszlop aktivációjának különbsége szignifikánsan nőtt a glükokortikoid-hiányos állatokban az álműtött kontrollhoz képest, tehát az aktiváció ventrális irányba tolódott el. D) Megvizsgáltuk a ventrolaterális és dorzolaterális oszlopok aktivációjának arányát is, valamint a ventrolaterális és dorzomediális oszlopok aktivációjának különbségét és arányát is, ezek közül egyik sem változott szignifikánsan, bár mindegyik a ventrális aktiváció felé tolódott el. Az ábrán az utóbbit mutatjuk be. *Szignifikáns különbség a nem verekedő kontrollhoz képest ($p < 0,001$). #Szignifikáns különbség az álműtött verekedőhöz képest ($p < 0,039$).

A korrelációk vizsgálata a mellékveseirtott verekedő állatokban az alábbi eredményekre vezetett. A veszélyes harapások arányával szignifikánsan korrelált a laterális hipotalamusz poszterior régiójában (Bregma -3,60 mm) mért c-Fos aktiváció ($R = 0,81$; $p < 0,016$; 16. A ábra). Egyéb agyterületen nem találtunk szignifikáns korrelációt a viselkedéssel. Érdekes módon a centrális amigdala c-Fos aktivációja szignifikánsan korrelált a laterális hipotalamusz c-Fos aktivációjával ($R = 0,88$; $p < 0,004$; 16. B ábra), míg nem korrelált más agyterületekével, így a hipotalamikus

támadási területével sem. Az álműtött állatokban semmilyen, ezekhez hasonló korrelációt nem találtunk.



16. ábra. A krónikus glükokortikoid-hiány (mellékveseirtás és kortikoszteron-tabletta beültetése) hatása a centrális amigdala és a laterális hipotalamusz c-Fos aktivációja, valamint a veszélyes harapások aránya közötti korrelációkra (ötödik kísérlet). A nem verekedő, illetve az álműtött verekedő patkányokban nem találtunk korrelációt, az adatok a mellékveseirtott állatokra vonatkoznak. A) A glükokortikoid-hiányos állatokban az agresszivitás abnormalitásának legfontosabb mérőszáma, a veszélyes harapások aránya szignifikánsan korrelált a laterális hipotalamusz poszterior régiójának c-Fos aktivációjával ($p < 0,016$). Más agyterülettel nem találtunk korrelációt. B) A centrális amigdala és a laterális hipotalamusz aktivációja szintén erős korrelációt mutatott ($p < 0,004$), egyéb agyterületek között nem találtunk korrelációt.

6.4 A szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszió során megfigyelt agyi aktivációs mintázatok

A hatodik kísérletben az elválasztás utáni szociális izoláció által indukált abnormális agresszió során vizsgáltuk a c-Fos aktivációt. Az izolált és szociális csoportok rezidens-betolakodó tesztben vizsgált agresszivitásának legfontosabb mennyiségi és minőségi mérőszámait a 7. táblázat foglalja össze. Az izoláció mennyiségileg is növelte az agressziót: az izolált csoportban a harapásszám csaknem hétszerese volt a szociális csoportban mért harapásszámnak (M-W $U = 18,0$; $p < 0,004$). Ezenfelül jelentős minőségi változást is látunk: a veszélyes harapások aránya több mint ötszörösére nőtt az izoláció hatására (M-W $U = 8,5$; $p < 0,012$). Az előre nem jelzett harapások aránya látszólag szintén megnőtt, de ebben a kísérletben a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (M-W $U = 16,5$; $p < 0,079$).

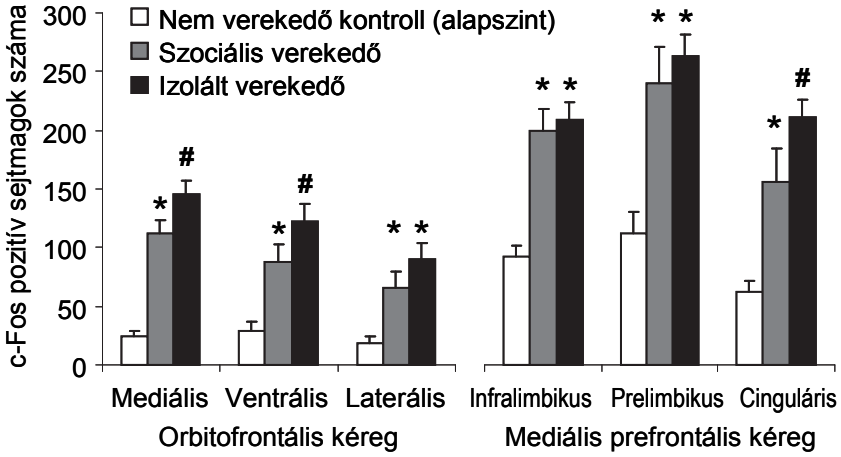
7. táblázat. A szociális izoláció hatása az agresszív viselkedés legfontosabb mennyiségi és minőségi paramétereire a hatodik kísérletben.

Kísérleti csoport	Összes harapásszám	Veszélyes harapások (összes %-a)	Nem jelzett harapások (összes %-a)
Szociális	1,0 ± 0,3	8,3 ± 6,5	8,3 ± 6,5
Izolált	**6,9 ± 2,0***	**44,2 ± 7,0***	23,4 ± 6,2

*Szignifikáns különbség a szociális csoporthoz képest ($p < 0,012$).

Ebben a kísérletben, a rezidens-betolakodó teszt során részletesen vizsgáltuk mind a fajon belüli, mind pedig a ragadozói agresszió szabályozásában szerepet játszó agyterületek c-Fos aktivációját (azaz kvantifikáltuk a c-Fos pozitív sejtmagok számát). A prefrontális kéreg aktivációját a 17. ábrán követhetjük nyomon. Az orbitofrontális kéregben a c-Fos pozitív sejtek száma kísérleti csoportonként és alrégiónként (mediális, ventrális és laterális orbitofrontális kéreg; ismételt méréses faktor) is eltérő volt ($F_{2; 42 \text{ (csoport)}} = 32,17$; $p < 0,001$; $F_{2; 84 \text{ (alrégió)}} = 38,00$; $p < 0,001$), s e két változó interakciója szintén szignifikáns volt ($F_{4; 84} = 9,41$; $p < 0,001$). A páronkénti összehasonlítások szerint mindhárom alrégió aktiválódott mindkét verekedő csoportban (nem verekedő kontroll vs. szociális verekedő; nem verekedő kontroll vs. izolált verekedő; $p < 0,004$ minden alrégió esetében), és ráadásul a mediális és a ventrális orbitofrontális kéreg aktivációja szignifikánsan magasabb volt az izolált, mint a szociális verekedő csoportban (mediális orbitofrontális kéreg: $p < 0,034$; ventrális orbitofrontális kéreg: $p < 0,037$). A mediális prefrontális kéregben a c-Fos pozitív sejtek száma kísérleti csoportonként és alrégiónként (infralimbikus, prelimbikus, cinguláris kéreg; ismételt méréses faktor) is eltérő volt ($F_{2; 42 \text{ (csoport)}} = 24,21$; $p < 0,001$; $F_{2; 84 \text{ (alrégió)}} = 43,66$; $p < 0,001$), s e két változó interakciója szintén szignifikáns volt ($F_{4; 84} = 3,02$; $p < 0,023$). A páronkénti összehasonlítások szerint mindhárom alrégió aktiválódott az agresszív interakció során (nem verekedő kontroll vs. szociális verekedő; nem verekedő kontroll vs. izolált verekedő; $p < 0,002$ minden alrégió esetében), és ráadásul a cinguláris kéreg aktivációja szignifikánsan magasabb volt az izolált, mint a szociális verekedő csoportban ($p < 0,049$).

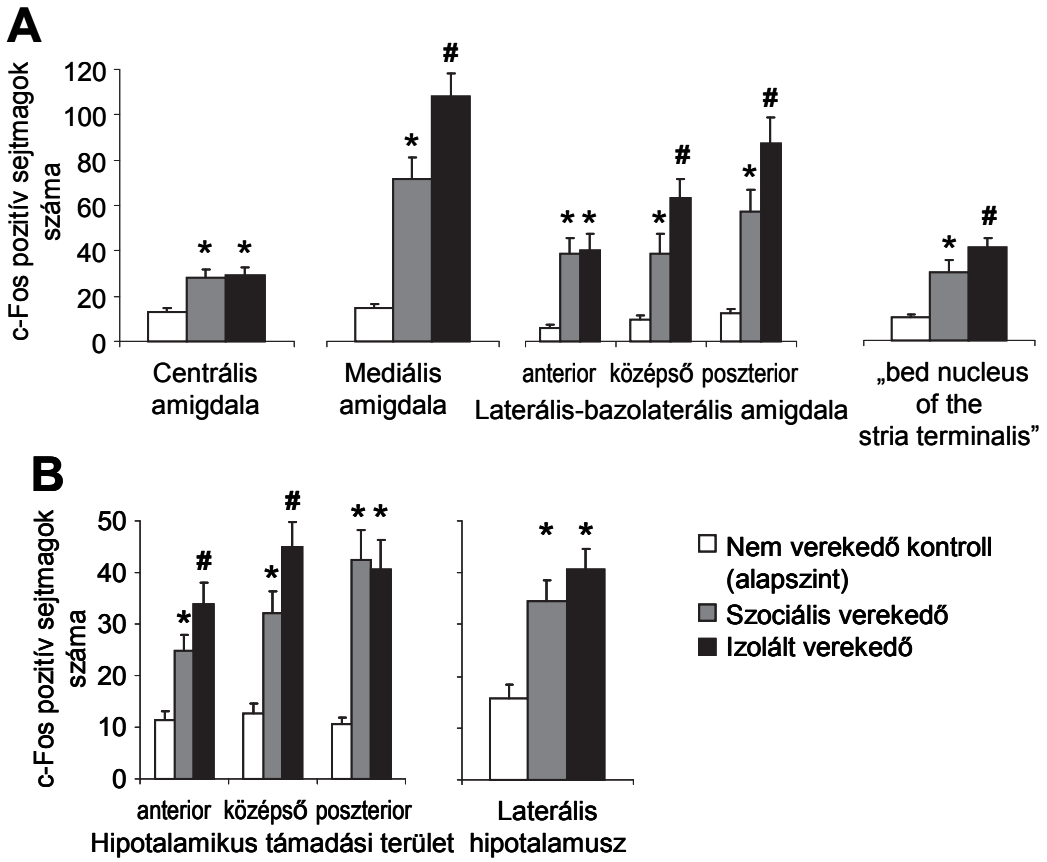
DOI:10.14753/SE.2014.1780



17. ábra. Az elválasztás utáni szociális izoláció hatása a prefrontális kéreg aktivációjára a rezidens-betolakodó teszt során (ötödik kísérlet). A prefrontális kéreg teljes területe aktiválódott az agresszív interakció hatására. A mediális és ventrális orbitofrontális kéreg, valamint a cinguláris kéreg fokozottan aktiválódott az izolált állatokban. *Szignifikáns különbség a nem verekedő kontrollhoz képest ($p < 0,004$). #Szignifikáns különbség a nem verekedő kontrollhoz és a szociális verekedőhöz képest is ($p < 0,049$).

Az amigdala aktivációs mintázatait a 18. A ábra mutatja be. A centrális amigdala esetén a kísérleti csoport ($F_{2; 42} = 12,46$; $p < 0,001$) és az anteroposzterior szint ($F_{2; 84} = 6,55$; $p < 0,003$) hatása szignifikáns volt, de az interakciónak nem volt szignifikáns hatása a c-Fos aktivációra. A páronkénti összehasonlítások megmutatták, hogy ez a terület mindkét verekedő csoportban szignifikánsan aktiválódott a nem verekedő kontrollokhoz képest ($p < 0,001$ mindkét esetben), de az izolált és szociális verekedők aktivációja nem különbözött. A mediális amigdala c-Fos aktivációjára a kísérleti csoport hatása szignifikáns volt ($F_{2; 42} = 57,15$; $p < 0,001$), s míg az anteroposzterior szint hatása nem volt szignifikáns, ezek interakciója szignifikáns hatást mutatott ($F_{2; 42} = 4,38$; $p < 0,019$). A páronkénti összehasonlítások megmutatták, hogy ez a terület a verekedő állatokban szignifikánsan aktiválódott a nem verekedő kontrollokhoz képest (mindkét verekedő csoport esetén, mindkét anteroposzterior szinten $p < 0,001$), s az izolált verekedő csoportban szignifikánsan nagyobb aktivációt találtunk mindkét anteroposzterior szinten a szociális verekedő csoporthoz képest ($p < 0,004$ mindkét esetben). A laterális-bazolaterális amigdala komplex c-Fos aktivációjának elemzése szignifikáns csoporthatást mutatott ($F_{2; 42} = 27,73$; $p < 0,001$); az anteroposzterior szint ($F_{2; 84} = 71,28$; $p < 0,001$) és ezek interakciója ($F_{4; 84} = 21,92$; $p < 0,001$) szintén szignifikáns hatást mutatott. A páros összehasonlítások szerint a nem verekedő kontrollhoz képest mindkét verekedő csoportban megnőtt az aktivitás mindhárom vizsgált szinten ($p < 0,003$ minden esetben), de az izoláció csak a középső

(Bregma -2,80 mm; $p < 0,040$) és a poszterior szinten (Bregma -3,14 mm; $p < 0,004$) okozott szignifikáns aktivációnövekedést. A mediális „bed nucleus of the stria terminalis” szignifikáns csoporthatást mutatott ($F_{2; 42} = 28,21$; $p < 0,001$), de sem az anteroposzterior szintnek, sem ezek interakciójának nem volt szignifikáns hatása. A páronkénti összehasonlítások megmutatták, hogy ez a terület mindkét verekedő csoportban szignifikánsan aktiválódott a nem verekedő kontrollokhoz képest ($p < 0,001$ mindkét esetben), s az izolált verekedők aktivációja szignifikánsan nagyobb volt, mint a szociális verekedőké ($p < 0,026$).



18. ábra. Az elválasztás utáni szociális izoláció hatása az agresszivitás szabályozásában szerepet játszó A) amigdaláris és B) hipotalamikus agyterületek aktivációjára a rezidens-betolakodó teszt során (hatodik kísérlet). Minden vizsgált agyterület aktiválódott az agresszív interakció hatására. A mediális amigdala, a laterális-bazolaterális amigdala középső és poszterior része, a „bed nucleus of the stria terminalis”, valamint a hipotalamikus támadási terület anterior és középső régiója fokozottan aktiválódott az izolált állatokban. A centrális amigdala és a laterális hipotalamusz aktivációjára nem volt hatással az izoláció. *Szignifikáns különbség a nem verekedő kontrollhoz képest ($p < 0,003$). #Szignifikáns különbség a nem verekedő kontrollhoz és a szociális verekedőhöz képest is ($p < 0,04$).

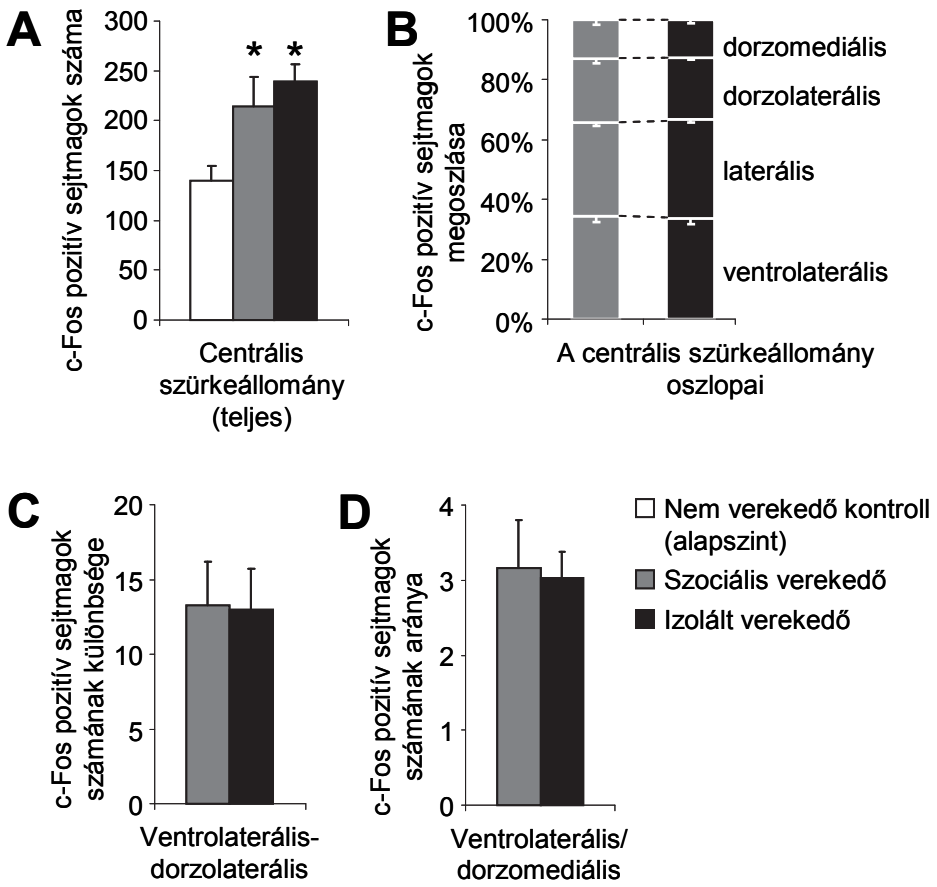
A vizsgált hipotalamikus területek c-Fos aktivációját a 18. B ábra mutatja be. A mediobazális hipotalamusz, azaz az ún. hipotalamikus támadási terület esetén a c-Fos

aktivációra szignifikáns hatása volt a kísérleti csoportnak ($F_{2;\,42} = 32{,}56$; $p < 0{,}001$); az anteroposzterior szintnek ($F_{2;\,84} = 8{,}98$; $p < 0{,}001$) és ezek interakciójának is ($F_{4;\,84} = 4{,}76$; $p < 0{,}002$). A páros összehasonlítások szerint a nem verekedő kontrollhoz képest mindkét verekedő csoportban megnőtt az aktivitás mindhárom vizsgált szinten ($p < 0{,}004$ minden esetben). E terület anterior (Bregma -1,80 mm; $p < 0{,}046$) és középső (Bregma -2,12 mm; $p < 0{,}011$) szintjén az izolált verekedők fokozott aktivációt mutattak a szociális verekedőkhöz képest. A laterális hipotalamusz esetén a kísérleti csoport ($F_{2;\,42} = 16{,}81$; $p < 0{,}001$) és az anteroposzterior szint ($F_{2;\,84} = 12{,}47$; $p < 0{,}001$) hatása szignifikáns volt, de az interakciónak nem volt szignifikáns hatása. A páronkénti összehasonlítások megmutatták, hogy ez a terület mindkét verekedő csoportban szignifikánsan aktiválódott a nem verekedő kontrollokhoz képest ($p < 0{,}001$ mindkét esetben), de az izolált és szociális verekedők aktivációja nem különbözött.

Mivel a középagyi centrális szürkeállomány különböző oszlopainak anteroposzterior kiterjedése nem egységes, ezért a különböző anteroposzterior szinteken különböző oszlopok találhatók meg (Bregma -6,72 mm: hiányzik a ventrolaterális oszlop; Bregma -7,80 mm: mind a négy oszlop megtalálható, Bregma -8,30mm: dorzolaterális oszlop keskeny és bizonytalan, nem mérhető biztosan). Emiatt az aktiváció eloszlása szempontjából a különböző szinteket külön vizsgáltuk. A Bregma -7,80 mm szinten – ahol a centrális szürkeállomány mind a négy oszlopa megtalálható – a teljes c-Fos aktiváció (a különböző oszlopokban számolt c-Fos pozitív sejtmagok számának összege) szignifikáns csoporthatást mutatott ($F_{2;\,42} = 15{,}50$; $p < 0{,}001$, 19. A ábra). A páros összehasonlítások szerint az aktiváció szignifikánsan nőtt mindkét verekedő csoportban a nem verekedőkhöz képest ($p < 0{,}001$ mindkét esetben), ugyanakkor nem volt különbség szociális és izolált verekedő csoportok aktivációs szintjében. A 19. B ábrát figyelmesen megvizsgálva láthatja az olvasó, hogy az aktiváció eloszlása a centrális szürkeállomány különböző oszlopai között a két verekedő csoportban hasonlóan alakult. Ennek megfelelően sem a ventrolaterális-dorzolaterális, sem a ventrolaterális-dorzomediális oszlopok különbsége, sem a ventrolaterális/dorzolaterális, sem a ventrolaterális/dorzomediális oszlopok aránya nem mutatott szignifikáns eltérést a szociális és izolált verekedő csoportok között, tehát az aktiváció nem tolódott el sem dorzális, sem ventrális irányba az izoláció hatására (19. C-D ábra). A centrális szürkeállomány a Bregma -6,72 mm és a Bregma -8,30 mm

DOI:10.14753/SE.2014.1780

szinten is a fentihez hasonló mintázatot mutatott: az aktiváció dorzoventrális eloszlása nem változott az izoláció hatására (részletesen nem mutatjuk be).



19. ábra. Az elválasztás utáni szociális izoláció hatása a középagyi centrális szürkeállomány aktivációjára a rezidens-betolakodó teszt során (hatodik kísérlet). A) A teljes centrális szürkeállományt együtt tekintve aktiválódott az agresszív interakció során, de az izolációnak nem volt hatása az aktivációra. B) Külön vizsgálva a centrális szürkeállomány oszlopait láthatjuk, hogy azok egymáshoz viszonyított aktivációja nem változott az izoláció hatására. C-D) A glükokortikoid-hiányos patkányok agresszivitásával, valamint a ragadozói agresszióval való összehasonlíthatóság kedvéért megvizsgáltuk a ventrolaterális és a dorzolaterális oszlop aktivációjának különbségét és arányát, valamint a ventrolaterális és dorzomediális oszlopok különbségét és arányát is, ezek közül egyik sem változott az izoláció hatására. Az ábrán a felsoroltak közül az elsőt és az utolsót mutatjuk be. *Szignifikáns különbség a nem verekedő kontrollhoz képest ($p < 0{,}001$).

Az agresszivitás szabályozása szempontjából releváns további agyterületeken, nevezetesen a monoaminerg magvakban és a velük kapcsolatba hozott egyéb agyterületeken végzett vizsgálataink eredményeit a 8. táblázat mutatja be. A szerotonerg magvak közül sem a dorzális raphe, sem a medián raphe mag esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a kísérleti csoportok között. A noradrenerg locus coeruleus-ban szignifikáns különbséget találtunk a csoportok között ($F_{2;\,42} = 4{,}10$; $p < 0{,}024$). A

páronkénti összehasonlítások csak az izolált verekedő csoportban mutattak ki aktiválódást a nem verekedő kontrollhoz képest ($p < 0,040$), a szociális verekedő csoport aktivációja köztes volt, sem a nem verekedő kontroll csoporttól, sem az izolált verekedő csoporttól nem különbözött szignifikánsan. Hasonló mintázatot találtunk a stresszválaszban központi szerepet játszó hipotalamikus paraventrikuláris mag kissejtes (parvocelluláris) régiójában: a szignifikáns csoporthatást ($F_{2; 42} = 5,0$; $p < 0,012$) az izolált verekedő csoportban megfigyelt aktiválódás okozta (a nem verekedő kontrollhoz képest; $p < 0,019$), a szociális verekedő csoport aktivációja köztes volt, egyiktől sem különbözött szignifikánsan. A dopaminerg ventrális tegmentális terület (csoporthatás: $F_{2; 42} = 8,65$; $p < 0,001$) mindkét verekedő csoportban aktiválódott a nem verekedő csoporthoz képest (szociális: $p < 0,002$; izolált: $p < 0,022$), de a szociális és izolált verekedő csoportok nem különböztek egymástól. A laterális szeptum (csoporthatás: $F_{2; 42} = 24,37$; $p < 0,001$) hasonló mintázatot mutatott: mindkét verekedő csoportban aktiválódott a nem verekedőkhöz képest ($p < 0,001$ mindkét esetben), de az izolációnak nem volt hatása. Ehhez hasonlóan alakult a nucleus accumbens héj („shell”) régiójának aktivációja is (csoporthatás: $F_{2; 42} = 17,92$; $p < 0,001$), amely a rezidens-betolakodó teszt hatására aktiválódott a nem verekedőkhöz képest (szociális: $p < 0,001$; izolált: $p < 0,001$), de az izolációnak nem volt hatása. A nucleus accumbens magjában („core”) nem találtunk csoportok közötti különbséget.

Az izolált állatok esetében egyetlen agyterület agyi aktivációja sem korrelált sem a viselkedés mennyiségi, sem annak minőségi jellemzőivel.

8. táblázat. Monoaminerg magvak és a velük kapcsolatba hozható agyterületek aktivációja a szociális és izolált csoportokban a rezidens-betolakodó tesztben

Agyterület	Nem verekedő kontroll (alapszint)	Szociális verekedő	Izolált verekedő
Dorzális raphe	32,6 ± 4,3	41,2 ± 7,7	47,2 ± 4,6
Medián raphe	1,1 ± 0,3	2,5 ± 1,1	1,2 ± 0,4
Locus coeruleus	1,5 ± 0,3	2,8 ± 0,8	3,5 ± 0,7*
Hipotalamikus paraventrikuláris mag	14,0 ± 2,5	29,5 ± 8,4	43,6 ± 11,7*
Ventrális tegmentális terület	5,1 ± 0,7	11,2 ± 1,7*	8,8 ± 1,0*
Laterális szeptum	25,8 ± 4,4	77,8 ± 10,3*	84,3 ± 8,7*
Nucleus accumbens héj („shell”)	13,6 ± 1,9	36,9 ± 7,1*	42,5 ± 4,5*
Nucleus accumbens mag („core”)	13,6 ± 2,1	17,0 ± 4,5	21,5 ± 3,6

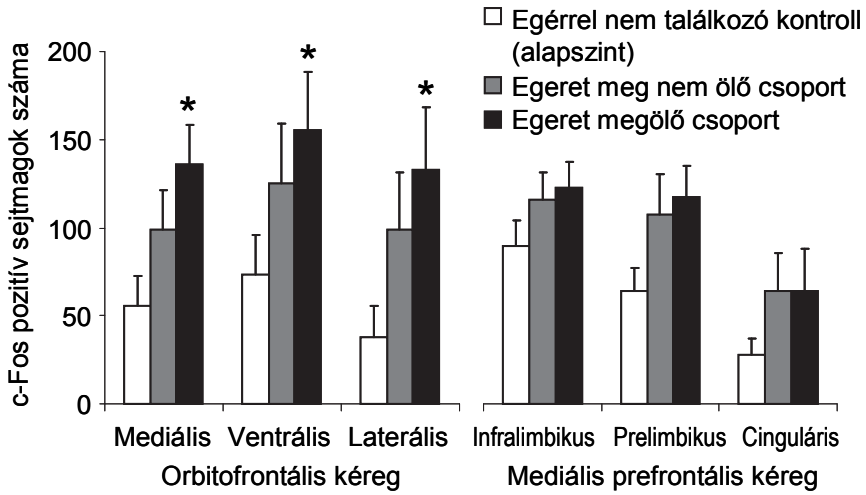
*Szignifikáns különbség a nem verekedő kontrollhoz képest ($p < 0,017$).

DOI:10.14753/SE.2014.1780

6.5 A ragadozói agresszió során megfigyelt agyi aktivációs mintázatok

A hetedik kísérletben az agresszivitás szabályozása szempontjából releváns agyterületeken vizsgáltuk az agyi aktivációs mintázatokat a patkányok ragadozói agresszivitása, azaz egy egér megtámadása és megölése során. Az egeret 20 percen belül spontán módon megölő patkányok aránya 2,5 % volt. Ezek a patkányok gyorsan átharapták és eltörték az egér gerincét a nyaki tájékon. Ez a viselkedés hirtelen történt, figyelmeztető jelzések nélkül, és rövid, időben szinte „pontszerű" volt. Az egeret meg nem ölő patkányok meglehetősen passzívak voltak, mindössze néhányszor kísérelték meg megszaglászni az egeret. Az egerek jól láthatóan próbálták elkerülni a kontaktust. Az egér megölésének latenciája (az egeret megölő csoportban) 6,0 ± 1,2 perc volt, 1 és 10 perc közötti tartományban.

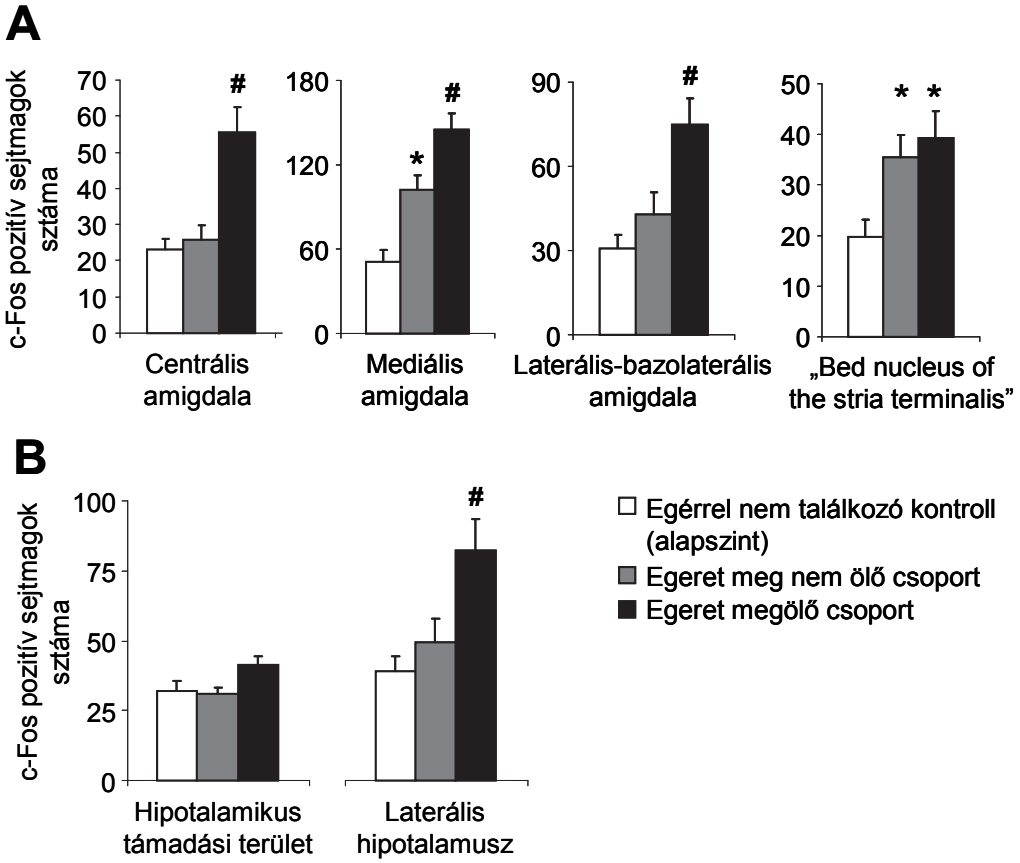
A c-Fos aktiváció vizsgálatakor az orbitofrontális kéregben szignifikáns csoporthatást találtunk ($F_{2;\,18} = 3{,}62$; $p < 0{,}048$), az alrégiók (mediális, ventrális és laterális orbitofrontális kéreg; ismételt méréses faktor) hatása is szignifikáns volt ($F_{2;\,36} = 15{,}09$; $p < 0{,}001$), az interakciónak pedig nem volt szignifikáns hatása (20. ábra). A páronkénti összehasonlítások azt mutatták, hogy az egérölő csoportban az orbitofrontális kéreg szignifikánsan aktiválódott az egérrel nem találkozó kontrollhoz képest ($p < 0{,}045$), míg az egérrel találkozó, de azt meg nem ölő patkányok köztes aktivációs szintet mutattak: az előzőektől nem különböztek szignifikánsan. A mediális prefrontális kéreg aktivációjára nem volt szignifikáns hatással a kísérleti csoport, csak az alrégióknak (infralimbikus, prelimbikus, cinguláris kéreg; ismételt méréses faktor) volt szignifikáns hatása ($F_{2;\,36} = 62{,}23$; $p < 0{,}001$), az interakció hatása szintén nem volt szignifikáns.



20. ábra. A prefrontális kéreg aktivációs mintázata a ragadozói agresszió során (hetedik kísérlet). Az orbitofrontális kéreg teljes területe aktiválódott az egeret spontán módon megölő patkányokban az egérrel nem találkozókhoz képest. Az egérrel találkozó, de azt meg nem ölő állatok esetén az orbitofrontális kéreg aktivációja az alapszint és a ragadozói agressziót mutató csoport között volt, egyiktől sem különbözött szignifikánsan. A mediális prefrontális kéreg nem mutatott szignifikáns különbséget a csoportok között. *Szignifikáns különbség az egérrel nem találkozó kontrollhoz (az alapszinthez) képest a teljes orbitofrontális kéregre vonatkozóan ($p < 0,045$).

Az amigdala c-Fos aktivációs mintázatait a 21. A ábra mutatja be. A centrális amigdalában szignifikáns csoporthatást találtunk ($F_{2;\,18} = 12,82$; $p < 0,001$), s az anteroposzterior szint hatása is szignifikáns volt ($F_{2;\,36} = 5,70$ $p < 0,008$), ezzel szemben az interakciónak nem volt szignifikáns hatása. A páros összehasonlítások alapján az alapszinthez képest (egérrel nem találkozó kontroll csoport) az egérrel való találkozásnak önmagában nem volt szignifikáns hatása (egeret meg nem ölő csoport), ugyanakkor az egeret megölő patkányok aktivációja szignifikánsan nagyobb volt az alapszinthez képest is, és az egeret meg nem ölő patkányok aktivációs szintjéhez képest is ($p < 0,001$ mindkét esetben). A mediális amigdala szignifikáns csoporthatást mutatott ($F_{2;\,18} = 22,63$; $p < 0,001$), az anteroposzterior szintnek és az interakciónak nem volt hatása. A páros összehasonlítások alapján az egérrel való találkozás önmagában szignifikáns c-Fos aktivációt váltott ki az alapszinthez képest a mediális amigdalában ($p < 0,001$). Az egeret megölő patkányokban a c-Fos aktiváció nemcsak az alapszintnél ($p < 0,001$), hanem a nem ölő csoport aktivációjánál is nagyobb volt ($p < 0,046$). A laterális-bazolaterális amigdala komplex esetén szintén csak a kísérleti csoportnak volt szignifikáns hatása ($F_{2;\,18} = 9,06$; $p < 0,002$), az anteroposzterior szintnek és az interakciónak nem volt. Az egér jelenléte önmagában nem váltott ki aktivációt az alapszinthez képest, ám az egeret megölő patkányok ezen agyterülete szignifikánsan

aktiválódott mind az alapszinthez ($p < 0,002$), mind pedig az egeret meg nem ölő patkányokhoz képest ($p < 0,012$). A mediális „bed nucleus of the stria terminalis" szignifikáns csoporthatást mutatott ($F_{2;\,18} = 4,96$; $p < 0,02$), az anteroposzterior szint és az interakció hatása nem volt szignifikáns. Ez az agyterület az egeret meg nem ölő ($p < 0,028$) és az egeret megölő ($p < 0,022$) patkányokban is aktiválódott az alapszinthez képest, ám e két csoport között nem volt különbség.



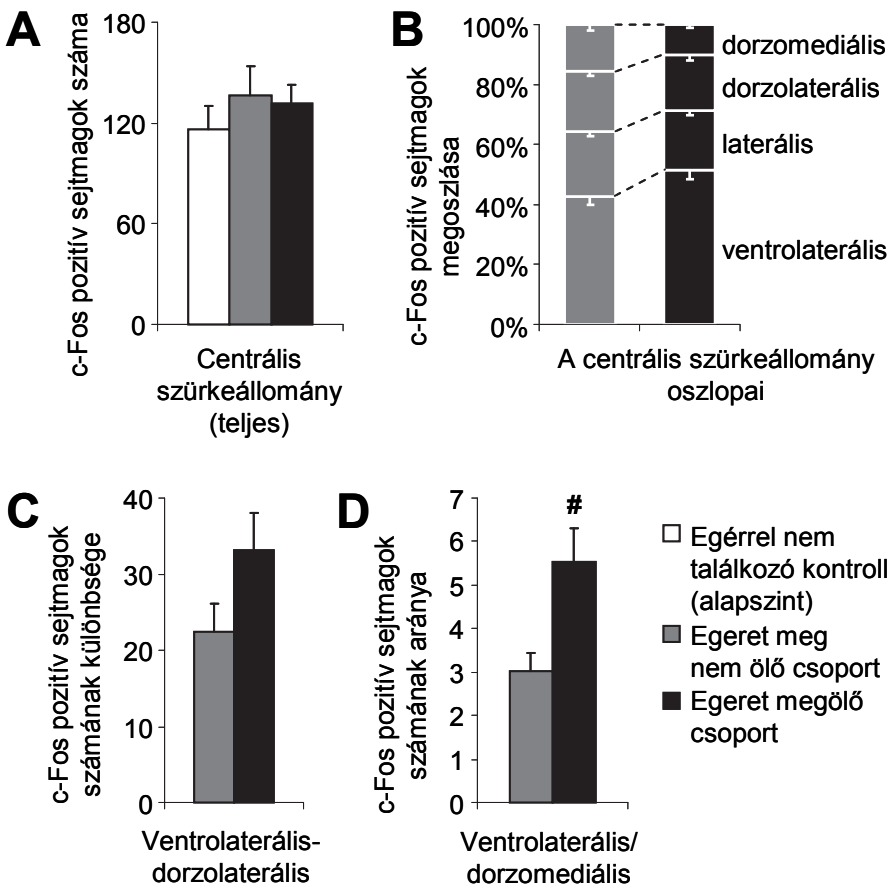
21. ábra. A vizsgált A) amigdaláris és B) hipotalamikus agyterületek aktivációja a ragadozói agresszió során (hetedik kísérlet). A centrális amigdala, a laterális-bazolaterális amigdala és a laterális hipotalamusz az egér jelenlétében (azaz az egeret meg nem ölő csoportban) nem aktiválódott, az egeret megölő csoportban azonban jelentős aktivációt találtunk mind az alapszinthez, mind az egeret meg nem ölő csoporthoz képest. A mediális amigdala és a „bed nucleus of the stria terminalis" már az egér jelenléte következtében aktiválódott, ám míg az előbbi az egeret megölő patkányokban további aktivációfokozódást mutatott, az utóbbi ugyanannyira aktiválódott az egeret meg nem ölő és az egeret megölő csoportokban. A hipotalamikus támadási terület aktivációja nem változott az egérrel való találkozás, sem pedig a ragadozói agresszió során. *Szignifikáns különbség az egérrel nem találkozó kontrollhoz (az alapszinthez) képest ($p < 0,028$). #Szignifikáns különbség az egeret meg nem ölő és az egérrel nem találkozó kontrollhoz (az alapszinthez) képest is ($p < 0,046$).

A hipotalamikus területek ragadozói agresszió során mutatott aktivációs mintázatát a 21. B ábra szemlélteti. A hipotalamikus támadási terület esetén csak az anteroposzterior szint hatása volt szignifikáns ($F_{2;\,36} = 44,22$; $p < 0,001$), a csoporthatás

és az interakció nem. Ezzel szemben a laterális hipotalamusz esetén a kísérleti csoport ($F_{2; 18} = 7,05$; $p < 0,006$) és az anteroposzterior szint ($F_{2; 36} = 40,59$; $p < 0,001$) hatása is szignifikáns volt, az interakció nem volt szignifikáns. A páros összehasonlítások szerint az egér jelenléte önmagában nem aktiválta a laterális hipotalamuszt, de az egeret megölő patkányokban ez a terület szignifikánsan aktiválódott mind az alapszinthez ($p < 0,007$), mind pedig az egeret meg nem ölő csoporthoz képest ($p < 0,013$).

A középagyi centrális szürkeállomány vizsgálatakor először ebben a paradigmában is a Bregma -7,80 mm anteroposzterior szintet vizsgáltuk, amely szinten a centrális szürkeállomány mind a négy oszlopa megtalálható. A centrális szürkeállomány összesített aktivációja (a különböző oszlopokban számolt c-Fos pozitív sejtmagok számának összege) nem mutatott szignifikáns csoporthatást, így tehát sem az egér jelenléte, sem annak megölése nem járt együtt az aktiváció megváltozásával (22. A ábra). A 22. B ábrát figyelmesen megnézve azonban láthatjuk, hogy az aktiváció eloszlása a centrális szürkeállomány különböző oszlopai között nem azonosképpen alakult az egeret meg nem ölő és az egeret megölő csoportokban: a dorzomediális oszlop relatív aktivációja csökkent, a ventrolaterális oszlopé pedig nőtt az egeret megölő állatokban. Ezért – az előző kísérletekhez hasonlóan – megvizsgáltuk a ventrolaterális/ dorzomediális arányt, amely szignifikánsan magasabb volt az egérölőkben a nem ölőkhöz képest ($F_{1; 12} = 8,39$; $p < 0,014$; 22. D ábra). Az egér megölése tehát a centrális szürkeállomány aktivációjának ventrális irányba történő eltolódásával járt együtt. A ventrolaterális-dorzomediális különbség, a ventrolaterális/dorzolaterális arány és a ventrolaterális-dorzolaterális különbség (22. C ábra) megváltozása szintén az aktiváció ventrális irányba történő eltolódása felé mutatott, de ezek nem érték el a statisztikai szignifikancia szintjét. A Bregma -6,72 mm anteroposzterior szinten az aktiváció szintén ventrális irányba tolódott el az egeret megölő patkányokban, a Bregma -8,30 mm anteroposzterior szinten nem tapasztaltunk eltolódást az aktiváció megoszlásában, e két szintet terjedelmi okokból nem mutatjuk be részletesen.

DOI:10.14753/SE.2014.1780



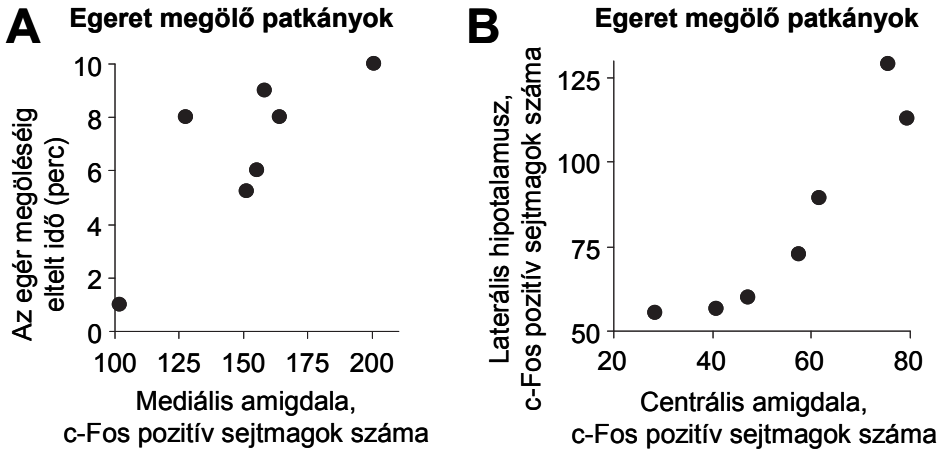
22. ábra. A középagyi centrális szürkeállomány aktivációs mintázata a ragadozói agresszió során (hetedik kísérlet). A) A teljes centrális szürkeállományt együtt tekintve nem aktiválódott sem az egérrel való találkozás, sem az egér megölése során. B) Külön vizsgálva a centrális szürkeállomány oszlopait láthatjuk, hogy az egyes oszlopok relatív aktivációja az egeret megölő és az egeret meg nem ölő csoportokban eltérő. C) Megvizsgáltuk a ventrolaterális és a dorzolaterális oszlop aktivációjának különbségét és arányát, valamint a ventrolaterális és dorzomediális oszlopok különbségét is, ezek közül egyik sem változott szignifikánsan, bár mindegyik a ventrális irány felé tolódott el. Az ábrán a korábbi eredményekkel való összehasonlíthatóság miatt a felsoroltak közül az elsőt mutatjuk be. D) Megvizsgáltuk a ventrolaterális és dorzolaterális oszlopok aktivációjának arányát is, amely szignifikánsan nőtt a ragadozói agresszió során (azaz az egeret megölő csoportban az egeret meg nem ölőkhöz képest), tehát az aktiváció ventrális irányba tolódott el a ragadozói agresszió során. #Szignifikáns különbség az egeret meg nem ölő csoporthoz képest ($p < 0,014$).

Hogy a ragadozói agresszióhoz társuló agyi aktivációs mintázatokat az előzőekben tárgyalt paradigmákkal össze tudjuk hasonlítani, a c-Fos aktivációt egyéb, az agresszió szempontjából releváns agyterületeken is megvizsgáltuk (9. táblázat). Ilyen agyterületek voltak a dorzális raphe, a medián raphe, a locus coeruleus, a hipotalamikus paraventrikuláris mag, a ventrális tegmentális terület, a laterális szeptum, valamint a nucleus accumbens mag és héj régiója. Ezeken az agyterületeken nem találtunk szignifikáns különbséget a kísérleti csoportok között, azaz az alapszinthez képest sem az egér jelenléte, sem annak megölése nem járt együtt ezen agyterületek aktiválódásával.

9. táblázat. Monoaminerg magvak és a velük kapcsolatba hozható agyterületek aktivációja a ragadozói agresszió során

Agyterület	Egérrel nem találkozó kontroll (alapszint)	Az egeret meg nem ölő állatok	Az egeret megölő állatok
Dorzális raphe	18,8 ± 5,2	19,4 ± 4,6	23,4 ± 4,0
Medián raphe	6,3 ± 1,6	4,4 ± 1,3	5,1 ± 1,6
Locus coeruleus	4,9 ± 0,9	4,8 ± 1,1	6,3 ± 1,3
Hipotalamikus paraventrikuláris mag	13,1 ± 1,1	16,5 ± 2,7	19,8 ± 3,2
Ventrális tegmentális terület	16,8 ± 4,4	15,4 ± 3,3	22,9 ± 7,1
Laterális szeptum	94,1 ± 14,9	132,7 ± 22,2	151,5 ± 25,4
Nucleus accumbens héj („shell”)	30,6 ± 3,8	39,6 ± 8,3	43,4 ± 9,4
Nucleus accumbens mag („core”)	38,7 ± 7,7	49,5 ± 11,7	64,1 ± 11,2

A ragadozói agresszió során az egér megöléséig eltelt idő szignifikáns és pozitív korrelációt mutatott a mediális amigdala c-Fos aktivációjával ($R = 0,79$; $p < 0,034$; 23. A ábra), ami azt jelenti, hogy a mediális amigdala fokozottabb aktivációja az egér megölésének későbbre tolódásával járt együtt. Az egérölés latenciája más agyterület aktivációjával nem korrelált. A centrális amigdala aktivációja az egeret megölő patkányokban érdekes módon pozitív korrelációt mutatott a laterális hipotalamusz aktivációjával ($R = 0,96$; $p < 0,001$; 23. B ábra), akárcsak a mellékveseirtott patkányok esetén. Egyéb agyterületek közötti korrelációt nem találtunk. Az egérrel nem találkozó, és az egeret meg nem ölő pstkányokban nem találtunk szignifikáns korrelációt.



23. ábra. Az egér megöléséig eltelt idő és a mediális amigdala aktivációjának, valamint a centrális amigdala és a laterális hipotalamusz aktivációjának korrelációja a ragadozói agresszió során (hetedik kísérlet). Az egérrel nem találkozó és az egeret meg nem ölő csoportban nem találtunk szignifikáns korrelációt, az adatok az egeret megölő csoportra vonatkoznak. A) Az egér megöléséig eltelt idő erős pozitív korrelációban állt a mediális amigdala aktivációjával, tehát minél aktívabb volt ez az agyterület, annál később került sor a ragadozói agresszióra ($p < 0,034$). Az egér megöléséig eltelt idő nem korrelált más agyterület aktivációjával. B) A centrális amigdala és a laterális hipotalamusz aktivációja szintén erős korrelációt mutatott ($p < 0,001$), egyéb agyterületek között nem találtunk korrelációt.

DOI:10.14753/SE.2014.1780

7 Megbeszélés

7.1 A vizsgált paradigmákban megfigyelt különböző agresszióformák

A krónikus glükokortikoid-hiány (mellékveseirtás és kortikoszteron-tabletta beültetése) következtében a rezidens-betolakodó tesztben nem változott a harapások száma, de jelentősen nőtt a sérülékeny testrészekre (fej, has, torok) irányuló, veszélyes harapások aránya, valamint a harapások és a fenyegetések aránya is a fenyegetés csökkenése felé tolódott el, tehát a mellékveseirtott állatok kevésbé jelezték előre támadásaikat. Ezzel megerősítettük kutatócsoportunk korábbi eredményeit a mellékveseirtott patkányok abnormális agresszivitására vonatkozóan, hiszen éppen e két minőségi kritérium alapján tekinthetjük agresszivitásukat ebben a kontextusban abnormálisnak [17, 40, 41]. Ez volt az első olyan paradigma, amelyben laboratóriumi rágcsálók abnormális agresszivitását minőségi kritériumok alapján írták le [41]. Szintén kutatócsoportunk későbbi eredményei szerint a mellékveseirtott patkányok szociális kontaktusban a kontrollokhoz képest kisebb szívritmus-emelkedést, azaz csökkent autonóm reaktivitást mutattak. Tekintve, hogy a proaktív (hidegvérű, instrumentális) agressziót mutató, súlyosan agresszív emberekben is csökkent kortizolszinteket és csökkent autonóm reaktivitást (alacsonyabb szívfrekvencia-reaktivitás és a bőr vezetőképességének kisebb változása) mértek [23, 26], úgy gondoljuk, hogy a mellékveseirtott patkányok agresszivitása fenomenológiai és etiológiai hasonlóságai alapján jó modellje lehet a proaktív (hidegvérű, instrumentális) kóros humán agressziónak.

Az elválasztás után szociálisan izolált patkányok abnormális agresszivitásának legfontosabb paramétereit jelen kísérleteinkben is reprodukáltuk (első, második, harmadik, negyedik és hatodik kísérletek): az izolált patkányok harapásainak száma felnőttkorban, a rezidens-betolakodó tesztben megnőtt (mennyiségi fokozódás), harapásaik jelentős része az ellenfél sérülékeny testrészeire irányult (veszélyes harapások), ráadásul harapásaik jelentős részét nem előzte meg figyelmeztető, fenyegető magatartás (utóbbiak a minőségi kritériumok). Ezzel megerősítettük az izolált patkányok agresszivitásának abnormalitására vonatkozó korábbi eredményeket, hiszen éppen ezek tekinthetők az abnormális agresszió legfontosabb paramétereinek [50]. A

korai szociális élet zavaraira visszavezethető pszichiátriai problémák modellezésére széles körben alkalmazták a laboratóriumi állatok korai szociális izolációja által indukált viselkedési változásokat Harlow híres kísérletei óta [59, 140, 143, 144, 243-245]. Bár a humán esetekhez képest a teljes izoláció drasztikus beavatkozásnak tűnik, az eredmények arra utalnak, hogy e paradigma validitása meglehetősen jó. A viselkedések széles körét vizsgálták szociális izoláció után, és számos területen mutattak ki zavarokat, köztük az agresszivitás fokozódását is. Az agresszivitás minőségi változásait azonban korábban nem vizsgálták. Nemrégiben Tóth és mtsai. [50] voltak az elsők, akik részletesen leírták, hogy az elválasztás utáni szociális izoláció a fent leírt minőségi változásokat okozta a patkányok agresszivitásában. Mindemellett defenzívebbek is voltak. Viselkedésük tehát több szempontból abnormális, ellentmondásos, az ellenfél számára valószínűleg nehezen értelmezhető, hiszen nem tartják be a fajspecifikus viselkedési szabályokat. Azt gondoljuk, hogy mindezek az elválasztás után szociálisan izolált patkányok agresszivitását még hasonlatosabbá teszik a korai szociális élet zavaraiból – különösen az elhanyagoltságból – adódó kóros humán agresszivitáshoz, s ezzel hozzájárulnak e modell validitásához.

A mellékveseirtott és az izolált patkányok agresszivitása egyrészt hasonló: a veszélyes harapások arányának növekedése és a harapások előrejelzésének csökkenése mindkét paradigmában megfigyelhető. Ugyanakkor néhány fontos különbség is megfigyelhető: egyrészt az abnormális agressziót kiváltó ok jelentősen eltér a két paradigmában (mesterségesen kiváltott, krónikus glükokortikoid-elégtelenség, tehát élettani probléma a mellékveseirtott patkányok esetében; a korai szociális élet hiánya, tehát környezeti hatás az izolált patkányok esetében), másrészt a harapások mennyiségi növekedése és a defenzivitás csak az izolált patkányokra jellemző.

A ragadozói agresszió megjelenésében és funkciójában is eltér a fentebb említett abnormális agresszióformáktól, ám az irodalomban fellelhető párhuzamok miatt indokolt annak vizsgálata. Az egeret megölő patkányok a fajra jellemző viselkedésmintázatot mutatták: hirtelen támadással, fenyegető jelzés nélkül eltörték az egér nyakát. Az egeret megölő patkányok aránya a jelen kísérlet körülményei között viszonylag alacsony volt. Az egérölés valószínűsége növelhető lett volna az egér ismételt bemutatásával, éheztetéssel, tiamin-hiányos diétával, illetve a raphe magvak vagy a szaglógumó irtásával [225, 246-248]. Ezek a beavatkozások azonban nem lettek

volna alkalmasak a jelen kísérletben, ugyanis nagy valószínűséggel befolyásolták volna a c-Fos aktivációt a viselkedésteszt napján. Ezért naiv patkányokat használtunk, amelyek spontán módon ölték meg az egeret. A megölt egér elfogyasztását megakadályoztuk, hiszen a laterális hipotalamusz, amely a ragadozói agresszió egy kritikus szabályozó régiója, fontos szerepet játszik a táplálkozás szabályozásában is [249]. Az egér elfogyasztása tehát szintén zavaró tényezőt jelentett volna. Jelen kísérletben tehát az egérölés aránya alacsony maradt ugyan, de így elkerültük a tanulás, éhezés, táplálkozás és idegrendszeri beavatkozások zavaró hatását. Így tehát a zsákmányállat elejtésének agyi mechanizmusait meglehetősen „tiszta" formában vizsgálhattuk.

7.2 A szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszió jellemzése

7.2.1 A szociális izoláció következtében kialakuló abnormális agresszióhoz társuló glükokortikoid- és autonóm működések, a viselkedés jellemzői

Nyugalmi időszakban a kortikoszteron-elválasztás és a szívritmus alapciklusa az izolált állatokban a kontrollokéhoz hasonló volt, az agresszív interakció (rezidens-betolakodó teszt) során azonban mind a kortikoszteron-szint, mind a szívfrekvencia fokozott növekedést mutatott az izolált csoportban a kontroll csoporthoz képest. A rezidens-betolakodó tesztben az izolált patkányok a kontrolloknál gyakrabban váltottak egyik viselkedésből a másikba és így tovább. Ez a jelenség hipotézisünk szerint az izolált állatok izgatott viselkedését jelzi.

A korai szociális izoláció hatása a stressztengely működésére nem volt következetes a korábbi tanulmányokban, hiszen fokozott, változatlan és csökkent reaktív hormonszinteket is mértek különböző típusú stresszorok, például zajhatás, új környezet, immobilizációs stressz hatására [149, 250-253]. Szociális kihívás hatására azonban, így különösen agresszív interakcióban, fokozott stresszreaktivitást mértek [61]. Az alapműködést tekintve szintén ellentmondásosak az eredmények, hiszen változatlan és csökkent stresszhormon-alapszinteket is mértek különböző vizsgálatokban [148, 252-254]. A jelen dolgozatban bemutatott, változatlan glükokortikoid-alapszinteket mutató eredményeink megfelelnek Heidbreder és mtsai. [148], valamint Schrijver és mtsai. [253] korábbi eredményeinek. Kísérleteinkben továbbá azt találtuk, hogy az izolált

állatok abnormális agresszivitása hátterében fokozott glükokortikoid-reaktivitás áll, amely eredmény megfelel van den Berg és mtsai. [61] korábbi eredményeinek.

A szociális izoláció autonóm működésekre kifejtett hatásáról sokkal kevesebb információ áll rendelkezésre, pedig a humán vizsgálatokban gyakran vizsgálták az autonóm működések paramétereit (a szívritmust és a bőr elektromos vezetőképességét) [26]. Izoláltan nevelt majmok zaj által indukált szívritmusváltozásának mintázata eltért a kontrollokétól: míg a kontrollokban a fokozott szívritmust csökkent szívritmus követte az alapszint visszaállása előtt, az izolált majmokban a szívritmus fokozódása után visszaállt az alapszint, s elmaradt a csökkent szívritmus szakasza [255]. Patkányban, agresszív interakcióban az izoláció fokozott adrenalinválaszt okozott, amely találat fokozott autonóm működésekre (magasabb szívritmusra) utalhat [60, 61]. Eredményeink, melyek szerint a rezidens-betolakodó tesztben az izolált patkányok szívritmus-emelkedése fokozott volt, ennek megfelelnek, s arra utalnak, hogy az izolált patkányok abnormális agresszivitásának hátterében fokozott autonóm reaktivitás áll.

Az izolált patkányok izgatott viselkedését többféle, nem szociális kontextusban leírták: váratlan zaj hatására a kontrolloknál jobban megijedtek, még akkor is, amikor egy halkabb figyelmeztető hang előre jelezte az „ijesztést”; új környezetben fokozott mozgásaktivitást mutattak; valamint fokozott éberségi szintet is kimutattak esetükben [148, 256-260]. Szociális kontextusra vonatkozóan azonban sokkal kevesebb információ áll rendelkezésünkre. Az agresszió fokozódása önmagában nem biztos jele az izgatottságnak, egyéb jelét pedig tudomásunk szerint nem írták még le. Véleményünk szerint a különböző viselkedések gyors váltogatása az agresszív interakció során az izolált állatok izgatottságát jelzi a viselkedés szintjén, tudomásunk szerint szociális kontextusban ez az első erre utaló eredmény.

A korábban már leírt abnormális agresszión túl az itt leírt fokozott autonóm és stresszreaktivitás, valamint az izgatott viselkedés még hasonlatosabbá teszi az izolált patkányok agresszivitását az elhanyagoltság következtében kialakuló pszichiátriai kórképekhez, hiszen több tanulmány számol be fokozott autonóm és stresszreaktivitásról ezekben a kórképekben [132, 261-264]. Ezenfelül a fokozott autonóm és stresszreaktivitást szoros kapcsolatba hozták az agresszivitással is [28-30, 265]. Az itt leírt etiológiai és fenomenológiai hasonlóságok alapján azt gondoljuk, hogy a patkányok szociális izolációja következtében kialakuló abnormális agresszió

vizsgálata tehát hozzásegíthet korai szociális élet zavaraiból (különösen az elhanyagoltságból) adódó, reaktív (érzelmi) típusú, kóros humán agresszivitás megértéséhez.

Ezenkívül egyetlen olyan állatmodellről tudunk, amelyben fokozott glükokortikoid-reaktivitást és az agresszivitás abnormalitásának minőségi paramétereit (veszélyes támadások, nőstények és altatott egyedek támadása) is leírták, ez a csökkent szorongásra szelektált patkányok agresszivitása [52, 63]. Az elvárt jutalom elmaradása által okozott frusztráció következtében felfokozott agresszió esetén a fokozott érzelmi reaktivitás mellett az agresszivitás jelentős mennyiségi fokozódását írták le (az agresszió abnormalitását ebben a modellben kvalitatív viselkedési változásokkal egyelőre nem támasztották alá) [67, 68]. Mindezekre tekinthetünk a reaktív (érzelmi) agresszió állatmodelljeként, ám ezek három különböző altípust reprezentálnak. A szelekció a reaktív (érzelmi) agresszióra való genetikai hajlamosító tényezők modellje lehet, a frusztráció egy akut stresszor hatását vizsgálja normális állatokban. Ezzel szemben az izolált állatok abnormális, fokozott glükokortikoid- és autonóm reaktivitása egy normális kihívás esetén alakult ki (találkozás egy idegen állattal), és oka a hosszú időn át tartó, abnormális környezetben való nevelkedés volt (azaz maga az izoláció).

Mindent összevetve elmondhatjuk, hogy a patkányok korai szociális izolációja következtében kialakuló abnormális, veszélyes agresszió jó állatmodellje lehet a korai szociális környezet zavaraiból, így különösen az elhanyagoltságból adódó, reaktív (érzelmi) típusú, kóros humán agresszivitásnak.

A mellékveseirtott patkányok agresszivitásával összevetve eredményeink rávilágítanak a két paradigma közötti átfedések (előre nem jelzett és veszélyes harapások) és különbségek (mennyiségileg fokozott agresszivitás, defenzivitás az izolált patkányok esetében) mellett a legfontosabb, élettani különbségre: a csökkent, illetve fokozott glükokortikoid- és autonóm reaktivitásra. Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a patkányok szociális izolációja által kiváltott abnormális agresszió fenomenológiai és etiológiai szempontból is hasonlít a kóros humán agresszivitás reaktív (érzelmi) típusára, hiszen amellett, hogy a kiváltó tényezőiben (korai szociális problémák) és megjelenésében (veszélyes támadások, izgatott viselkedés, defenzivitás, szociális jelzések zavara) hasonlít rá, ráadásul élettani mechanizmusaiban is analógiát mutat azzal (fokozott glükokortikoid- és autonóm reaktivitással társul). Ezzel szemben a

mellékveseirtott patkányok abnormális agresszivitása a kóros humán agresszivitás proaktív (hidegvérű, instrumentális) típusára hasonlít, hiszen arra megjelenésében (támadások előrejelzésének csökkenése, veszélyes támadások) és élettani mechanizmusaiban is hasonlít (alacsony, nem reaktív glükokortikoid-szint és csökkent autonóm reaktivitás).

7.2.2 A szociális izoláció hatása a felnőttkori szociális viselkedésre, a reszocializáció hatása a szociális izoláció következtében kialakult abnormális agresszióra és szociális szorongásra

Amikor az izolált patkányok felnőttkorban szociális csoportba kerültek, szociális magatartásuk eltért a normálistól: fenyegető és domináns magatartást alig mutattak, a harapásaik száma viszont a kontrollokéhoz hasonló volt. Az izolált állatok gyakran védekező magatartással reagáltak a szociális partnereik nem fenyegető magatartásaira. Ráadásul az izolált patkányok esetében a reszocializáció első hetében, alvás közben a társakkal való fizikai kontaktusoknak, azaz az együtt alvásnak a jelentősen csökkent mértékét figyeltük meg. Ez a viselkedés egy hét alatt normalizálódott. A három hétig tartó felnőttkori reszocializáció azonban nem állította vissza a szociális izoláció által indukált, a rezidens-betolakodó tesztben mutatott abnormális agresszivitást, hiszen a veszélyes harapások arányát és a nem jelzett harapások arányát nem csökkentette. Az abnormális agresszivitás ezen minőségi jellemzőinek szintje a mindvégig izolált állatok csoportjához hasonló, a szociálisan nevelkedett kontrollokhoz képest pedig továbbra is jelentősen fokozott volt. A reszocializált izolált patkányok agresszivitása mennyiségi tekintetben a szociális és a nem reszocializált izolált állatoké között volt.

Amikor idegen patkányok új szociális csoportba kerülnek (amely potenciálisan veszélyes lehet), eleinte jelentős mértékű agresszív viselkedés figyelhető meg köztük, mely során hamar kialakul a hierarchia, és az agresszivitás mértéke a csoportban gyorsan lecsökken [101]. Ezt a mintázatot figyeltük meg a jelen kísérlet kontroll állataiban is. Az izolált állatok azonban, amikor hasonló méretű, idegen fajtársak közé kerültek, alig mutattak offenzív és domináns magatartást. A csökkent fenyegetéssel (offenzivitással) együtt mutatott, a kontrollokéhoz hasonló harapásszámuk, valamint a csak az izolált patkányokra jellemző indokolatlan védekező magatartás az agresszivitásuk ellentmondásos jellegére utal [40]. Ez megfelel a rezidens-betolakodó tesztben megfigyelt eredményeinknek, melyek szerint az izolált patkányok támadásaikat

kevésbé jelzik előre, s ezzel együtt defenzívebbek is [50]. Az offenzív magatartás szociális csoportban mutatott csökkenését izoláltan nevelt csimpánzokban és rhesus makákókban is kimutatták [243, 266]. Az izolált patkányok indokolatlan védekezése (mely során nem agresszív helyzetekre is védekezéssel reagáltak, ha például egy társuk a közelben a lakódoboz felfedezésével foglalkozott) arra az általános félelemre, védekező magatartásra emlékeztet, amelyet izolált rhesus makákók mutattak ki [59, 243].

Az izolált patkányok esetén alvás közben a szociális kontaktusok (együtt alvás) jelentős csökkenését tapasztaltuk. A patkányok együtt alvásra való hajlama egyértelmű volt a kontroll állatok esetén, amelyek új csoportba kerülésük után már az első inaktív (világos) periódusban együtt, közvetlen fizikai kontaktusban aludtak társaikkal, annak ellenére, hogy azok ismeretlenek voltak számukra, ráadásul néhány órával korábban még jelentős hierarchia-harcok zajlottak közöttük (a sötét, azaz az aktív periódusban). Ezzel szemben az izolált állatok általában a lakódoboz különböző sarkaiban aludtak, annak ellenére, hogy (vagy talán éppen azért, mert) a hierarchiaharcok közöttük sokkal kisebb mértékben zajlottak le. Ez a viselkedésbeli változás gyakorlatilag normalizálódott egy hét alatt. Érdekes módon szociális visszahúzódást tapasztaltak izolált rhesus makákók és csimpánzok esetében is [243, 267, 268], és a szociális interakciók csökkenését izolált patkányokban is kimutatták [269]. A jelen kísérlet patkányaihoz hasonlóan az izolált rhesus makákók és csimpánzok szociális visszahúzódása is javult (csökkent) a reszocializáció hatására [267, 270]. Kísérletünkben az együtt alvásban tapasztalható deficit és ennek javulása nem függött a lakótársak szociális hátterétől (izolált vagy szociális). Ehhez hasonló jelenséget mutattak ki korábban patkányokban, ahol az elválasztás utáni kéthetes izoláció csökkentette felnőttkorban a szociális interakció tesztben a társ megközelítését, és ezt a jelenséget nem befolyásolta, hogy az izoláció után szociális vagy izolált lakótárssal éltek együtt az izoláltak [147]. Ezzel szemben rhesus makákókban a javulást jelentősen befolyásolta a lakótársak szociális háttere [243, 267].

Az elválasztás utáni szociális izoláció által indukált abnormális agresszió a rezidens-betolakodó tesztben a háromhetes reszocializáció után is fennmaradt, amely az izolációnak az agresszivitásra kifejtett erőteljes hatására utal. A reszocializált állatok továbbra is harapásaik jelentős hányadát az ellenfél sérülékeny testrészeire irányították,

illetve harapásaik jelentős hányadát nem jelezték előre, hasonlóan azokhoz az állatokhoz, amelyek mindvégig izoláltak maradtak. Mennyiségi tekintetben az agresszivitásuk a háromhetes reszocializáció hatására némiképp javult, amely megfelel annak a korábbi közlésnek, mely szerint a reszocializáció mennyiségileg normalizálta az agresszivitást a szociális interakció tesztben [271].

Összességében elmondhatjuk, hogy az izoláció által indukált különféle tünetek eltérő érzékenységgel reagálnak a reszocializációra. Míg a reszocializáció alatt, csoportban mutatott szociális problémák viszonylag hamar helyreálltak, addig az indokolatlan defenzivitás és a rezidens-betolakodó tesztben mutatott abnormális agresszió nem reagált ugyanarra a kezelésre.

Felmerülhet a kérdés, hogy a reszocializáció esetleg hatásosabb lett volna, ha szociális tapasztalattal rendelkező patkányokat alkalmaztunk volna lakótársként. Irodalmi adatok alapján azonban a szociálisan nevelkedett állatok agresszívebbek az izolált fajtársakkal szemben, mint a szociálisan neveltekkel szemben (patkány [62], rhesus makákó [243]). Erre a jelenségre utalhat az az eredményünk is, hogy a reszocializált izolált állatok esetén az offenzív és a defenzív viselkedés aránya a defenzív felé tolódott el. Ez alapján feltételezhető, hogy a szociális állatokkal reszocializált izoláltak a hierarchia aljára kerülnének. Az eltérő rangsorbeli elhelyezkedésből fakadó zavaró hatások kiküszöbölése érdekében döntöttünk úgy, hogy az izolált és a szociális állatokat külön-külön csoportosítjuk össze. Ráadásul az együtt alvásban tapasztalt különbségek és ezek javulása nem függött a lakótársak szociális tapasztalatától, tehát az izolált, illetve a szociális állatokkal való reszocializációnak ebben a tekintetben ugyanolyan proszociális hatása volt.

Humán tanulmányokban hasonló eredményeket találtak. A gyerekkori elhanyagolás és bántalmazás nemcsak a felnőttkori agresszivitás fontos kockázati tényezője [51, 123, 272], hanem a szociális fóbiának is, amelynek egyik legfontosabb tünete a szociális visszahúzódás [273, 274]. Pszichoterápiával viszonylag jó eredményeket lehet elérni a szociális fóbia kezelésében [135, 137], a kóros agresszivitás kezelésében azonban sokkal gyengébbek a pszichoterápia eredményei [33, 139]. Ezekkel a humán eredményekkel összhangban, az elválasztás utáni szociális izoláció markáns szociális deficiteket okozott patkányokban, amelyek a felnőttkori reszocializáció során viszonylag gyorsan helyreálltak. Ezzel szemben az elválasztás

utáni szociális izoláció által indukált abnormális agresszió nem javult a felnőttkori reszocializáció hatására, amely arra utal, hogy a szociális izoláció (vagy emberek esetén az elhanyagoltság) által okozott különböző tünetek különbözőképpen reagálnak ugyanarra a kezelésre.

7.3 A különböző agresszióformákban megfigyelt agyi aktivációs mintázatok

7.3.1 Eredményeink rövid összefoglalása

A mellékveseirtott patkányok abnormális agresszivitása során a laterális hipotalamusz és a centrális amigdala fokozott aktivációt mutatott, a középagyi centrális szürkeállomány aktivációja pedig a ventrális oszlopok felé tolódott el. Azt mondhatjuk tehát, hogy a ragadozói agresszió szabályozásában kulcsszerepet játszó – macskákon végzett kísérletekből ismert – agyterületek aktiválódtak ebben a paradigmában. Ezen agyterületek együttes szerepére utal az, hogy a centrális amigdala és a laterális hipotalamusz aktivációja pozitívan korrelált a mellékveseirtott állatokban. Ráadásul a laterális hipotalamusz aktivációja pozitívan korrelált a veszélyes harapások arányával, azaz az abnormális agresszió legfontosabb minőségi paraméterével. Ezzel együtt a fajon belüli, természetes támadások kivitelezéséért felelős hipotalamikus támadási terület aktivációja nem függött a glükokortikoid háttértől, és nem korrelált az agresszivitás abnormalitásával.

A szociálisan izolált patkányok abnormális agresszivitása a hipotalamikus támadási terület, a mediális és a laterális-bazolaterális amigdala, a „bed nucleus of the stria terminalis”, valamint a prefrontális kéreg fokozott aktiválódásával járt együtt, amely agyterületek a természetes agresszivitás szabályozásáért, illetve a támadások kivitelezéséért felelősek. Ezek mellett a stressz- és autonóm reaktivitásért felelős agyterületek, azaz a hipotalamikus paraventrikuláris mag és a locus coeruleus, szintén aktiválódtak. Szemben a glükokortikoid-hiányos patkányok agresszivitásával, a ragadozói agresszió szabályozásában szerepet játszó agyterületek (laterális hipotalamusz, centrális amigdala, a középagyi centrális szürkeállomány ventrolaterális oszlopa) nem mutattak aktivációfokozódást ebben a paradigmában.

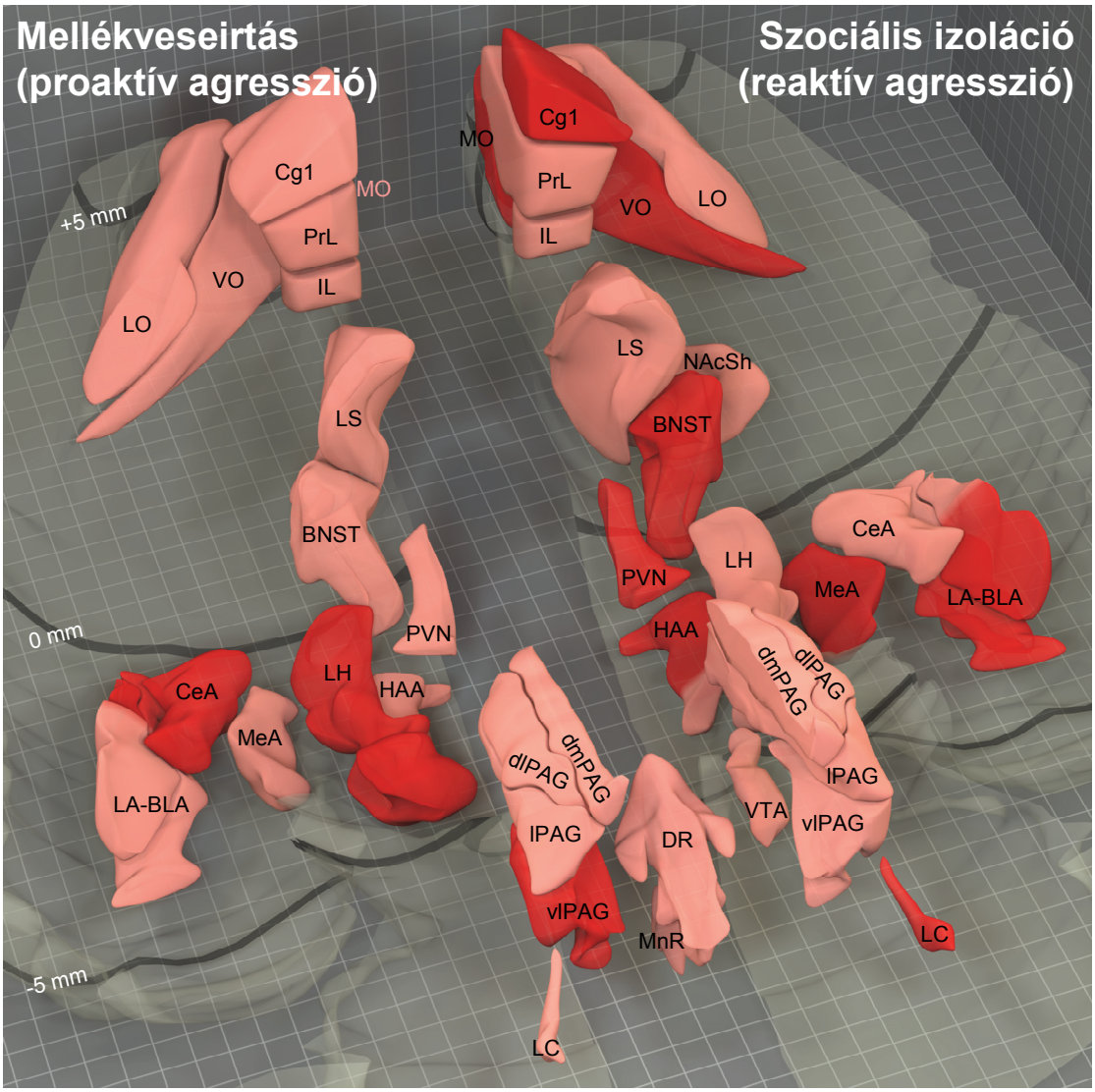
Az egér megölése, annak ellenére, hogy egy nagyon rövid idő alatt lezajló, szinte pillanatszerű viselkedés, meglepően erős c-Fos aktivációt váltott ki az agresszió

szabályozásáért felelős agyterületeken. A patkányok ragadozói agressziója során is aktiválódtak azok az agyterületek, amelyek szerepét a ragadozói agresszió szabályozásában macskákban stimulációs kísérletekben részletesen leírták (laterális hipotalamusz, centrális amigdala, a centrális szürkeállomány aktivációjának ventrális irányba történő eltolódása). Ezeken kívül jelentősen aktiválódott a mediális és a laterális-bazolaterális amigdala az egeret megölő patkányokban. A „bed nucleus of the stria terminalis" ugyanolyan mértékben aktiválódott az egeret meg nem ölő és az egeret megölő csoportban az alapszinthez képest. Ezzel szemben az orbitofrontális kéreg az egeret megölő csoportban csak az alapszinthez képest aktiválódott, míg az egeret meg nem ölő csoportban az aktivációs szint az alapszint és az egeret megölő csoport között volt, de egyiktől sem különbözött szignifikánsan. Emellett pozitív korrelációt találtunk a mediális amigdala aktivációja és az egér megölésének latenciája között. A centrális amigdala és a laterális hipotalamusz aktivációja szintén pozitív korrelációt mutatott.

7.3.2 Eredményeink értékelésének módja, korlátai

Az alábbiakban összehasonlítjuk a mellékveseirtás következtében kialakuló, csökkent glükokortikoid- és autonóm reaktivitással járó, valamint a szociális izoláció következtében kialakuló, fokozott glükokortikoid- és autonóm reaktivitással járó abnormális agresszióformák, valamint a patkányok ragadozói agresszivitása során aktiválódó agyterületeket. Eredményeink három, egymástól függetlenül elvégzett kísérletből származnak, ám a kísérleteket metodikai szempontból nagyon hasonló módon hajtottuk végre, minden paradigmában a megfelelő kontrollcsoportot alkalmazva. (A kísérletek lényegében csak a viselkedésteszt és a perfúzió között eltelt idő tekintetében különböztek, ám az alkalmazott várakozási idők az irodalomban hasonlóan elterjedtek, és úgy tűnik, hogy a sejtmagban a c-Fos fehérje koncentrációja ebben az időtartamban maximális és állandó [160].) A könnyebb érthetőség kedvéért az agyi aktivációs mintázatokat nem kísérletenként, hanem agyterületenként tárgyaljuk. Szintén a megértést segítheti a 24. ábra, amelyen a mellékveseirtás és a szociális izoláció által indukált abnormális agresszió során aktiválódó agyterületeket mutatjuk be, egymással összehasonlítva.

DOI:10.14753/SE.2014.1780



24. ábra. Az agyi aktivációs mintázatok összefoglalása és összehasonlítása a mellékveseirtás következtében kialakuló, csökkent glükokortikoid- és autonóm reaktivitással társuló (bal oldal), valamint a szociális izoláció következtében kialakuló, fokozott glükokortikoid- és autonóm reaktivitással járó abnormális agresszivitás során (jobb oldal). Fenomenológiai és etiológiai hasonlóságok alapján az előbbit tekinthetjük a proaktív (hidegvérű, instrumentális), az utóbbit pedig a reaktív (érzelmi) abnormális agresszió állatmodelljének. Az ábra Paxinos és Watson [242] patkányagy-atlasza alapján készült, a vizsgált agyterületeket mutatja be. Az ábrán a patkányagy ventrális felszíne áttetszően látható, ezen sötét vonalak jelzik a Bregmától való távolságot. A rózsaszínnel jelölt agyterületek aktiválódtak a természetes agresszió hatására (a kontroll állatokban), a pirossal jelölt agyterületek fokozott aktivációt mutattak a megfelelő abnormális agresszió során. A mellékveseirtott patkányok esetében azon agyterületek aktivációját, amelyeket a jelen kísérletben nem vizsgáltunk, kutatócsoportunk korábbi, ugyanebben a paradigmában, ugyanezen módszerrel szerzett eredményei alapján ábrázoltuk [42, 44, 46]. A rövidítéseket az idézett atlasz, illetve a nemzetközi szakirodalomban elterjedt módon alkalmaztuk: *BNST*, mediális „bed nucleus of the stria terminalis"; *CeA*, centrális amigdala; *Cg1*, anterior cinguláris kéreg; *dlPAG*, középagyi centrális szürkeállomány, dorzolaterális oszlop; *dmPAG*, középagyi centrális szürkeállomány, dorzomediális oszlop; *DR*, dorzális raphe; *HAA*, hipotalamikus támadási terület (Lammers és mtsai. [178] munkája alapján); *IL*, infralimbikus kéreg; *LA-BLA*, laterális-bazolaterális amigdala komplex; *LO*, laterális orbitofrontális kéreg; *LC*, locus coeruleus; *LH*, laterális hipotalamusz; *lPAG*, középagyi centrális szürkeállomány, laterális oszlop; *LS*, laterális szeptum; *MeA*, mediális amigdala; *MnR*, medián raphe; *MO*, mediális orbitofrontális kéreg; *NAcSh*, nucleus accumbens héj („shell"); *PrL*, prelimbikus kéreg; *PVN*, hipotalamikus paraventrikuláris mag, parvocelluláris régió; *lPAG*, középagyi centrális szürkeállomány, ventrolaterális oszlop; *VO*, ventrális orbitofrontális kéreg; *VTA*, ventrális tegmentális terület.

Fontos megjegyezni az alkalmazott metodika (c-Fos immunhisztokémia) azon korlátját, hogy ok-okozati viszonyok feltárására nem alkalmas. Azt természetesen megállapíthatjuk, hogy a c-Fos aktivációs mintázatokban történő változások az adott kezelés (mellékveseirtás vagy izoláció) következményei, de azt a jelen vizsgálatokból nem tudjuk megállapítani, hogy egy adott agyterület fokozott aktivációja okozta-e a viselkedés megváltozását (pl. a veszélyes harapásokat), vagy fordítva, a megváltozott viselkedés utólagos feldolgozásának következményeként aktiválódott-e az adott agyterület, vagy esetleg egy harmadik tényező egymástól függetlenül váltotta ki a megfigyelt változásokat. Erre vonatkozóan csak feltételezéseket tehetünk. Az alkalmazott módszer másik fontos korlátja, hogy nem tesz különbséget a különböző sejttípusok között, így egy adott agyterületen megfigyelt c-Fos pozitív sejtek egy heterogén sejtpopulációt alkotnak, amelyeknek funkciója is eltérő lehet (leegyszerűsítve például serkentő vagy gátló). A c-Fos aktiváció mértékéből tehát nem következtethetünk egyértelműen az adott agyterület funkciójára sem (például serkentő vagy gátló), erre vonatkozóan szintén csak feltételezéseket tehetünk. Az alkalmazott módszer előnye ugyanakkor, hogy az idegrendszeri aktivációra vonatkozóan utólag, nem-invazív módon, nagy területekre vonatkozó, sejtszintű térbeli eloszlásvizsgálat végezhető. A fenti korlátok szem előtt tartásával tehát úgy gondoljuk, hogy eredményeink fontos adatokat szolgáltatnak az agresszivitás szabályozásának megértéséhez.

A ragadozói agresszió vizsgálata során a csoportok kialakítása a viselkedés eltérő jellegéből adódóan eltért a rezidens-betolakodó tesztre épülő kísérletektől. A ragadozói agresszió során aktiválódó agyterületek értékelésekor célszerű szem előtt tartani, hogy az egeret meg nem ölő csoportból néhány patkány esetleg megölte volna az egeret, ha több idő állt volna rendelkezésére. Az is elképzelhető, hogy az egér megölésére történő felkészülés részben már lezajlott a nem ölő csoport bizonyos állataiban, aminek akár hatása is lehetett a c-Fos aktivációra. Ha bizonyos idegrendszeri előkészületek meg is történtek a nem ölő csoportban, az egér megölésének aktusa elmaradt. Így tehát magának a zsákmány elejtésének mechanizmusai legjobban a nem ölő és az ölő csoportok összehasonlításával érthetők meg.

7.3.3 A hipotalamusz aktivációs mintázatai a különböző agresszióformákban

Elektrofiziológiai és immunhisztokémiai vizsgálatok állatokon, valamint az embereken végzett pszichoműtétek eredményei is azt mutatják, hogy a hipotalamusz szerepe kulcsfontosságú az agresszió szabályozásában [27, 275, 276]. A ragadozói agresszióért a laterális régiók, míg a fajon belüli agresszióért a mediobazális hipotalamuszban elhelyezkedő ún. hipotalamikus támadási terület felelős [27, 42, 156, 176, 228, 277, 278]. Macskában e két hipotalamikus régió gátolja egymást kölcsönös GABA-erg beidegzésen keresztül, tehát e fajban a csökkent érzelmi reakciókkal társuló ragadozói agresszió és a fokozott érzelmi reakciókkal járó territoriális agresszió kölcsönösen gátolja egymást [27, 220]. Patkányban ugyanakkor e két agyterület egyszerre aktiválódik a fajon belüli agresszió hatására [42, 279-281], hiszen a két agyterület közötti anatómiai kapcsolat gyakorlatilag hiányzik [182, 183]. A jelen kísérletek (mellékveseirtás és szociális izoláció) kontroll állataiban is aktiválódott a rezidens-betolakodó teszt során mindkét agyterület, úgy tűnik tehát, hogy a természetes fajon belüli agresszió patkányban egyszerre szabályozódik a mediális és a laterális hipotalamikus területek által. A patkányok ragadozói agressziója során azonban jelen kísérletünkben a laterális hipotalamusz fokozott aktivációját figyeltük meg, a hipotalamikus támadási terület pedig nem mutatott fokozott aktivációt. Ez megfelel a korábbi, macskákban, stimulációs módszerekkel nyert eredményeknek, s egyúttal megerősíti azt a hipotézist, hogy a ragadozói agresszió hipotalamikus szabályozása e két fajban meglehetősen hasonló.

A krónikus glükokortikoid-hiány következtében kialakuló abnormális agresszió idegrendszeri mechanizmusait kutatócsoportunk több korábbi tanulmányban vizsgálta, e vizsgálatokból azonban kimaradt a ragadozói agresszió szabályozásában szerepet játszó agyterületek vizsgálata [42, 44, 46, 47]. Véleményünk szerint jelen dolgozat egyik fontos eredménye a laterális hipotalamusz fokozott aktivációja a glükokortikoid-hiányos állatokban, s emellett az, hogy e terület aktivációja pozitívan korrelált a veszélyes harapások arányával, tehát az agresszivitás abnormalitásának fő paraméterével. Eredményeink és az irodalmi adatok alapján azt feltételezzük, hogy a hipotalamikus támadási terület aktivációja önmagában a harapások kivitelezésével hozható összefüggésbe, hiszen ez a terület az álműtött verekedőkben is ugyanolyan szinten

aktiválódott, mint a mellékveseirtottakban, és e csoportokban a harapások száma nem különbözött; míg a glükokortikoid-hiányos patkányok támadásainak abnormalitásáért a laterális hipotalamusz fokozott aktivációja lehet felelős [27, 177].

Ezzel szemben az izolált patkányokban a természetes agresszió fentebb bemutatott szabályozó tengelyének kulcsterülete, a hipotalamikus támadási terület mutatott fokozott aktivációt a rezidens-betolakodó teszt során, a ragadozói agresszió szabályozásában fontos szerepet játszó laterális hipotalamusz aktivációja nem különbözött a szociális kontrollokhoz képest. Mivel a hipotalamikus támadási terület közvetlenül a támadások kivitelezésében játszik szerepet [27, 176, 178], feltételezhető, hogy ez a fokozott aktiválódás okozhatta az agresszivitás mennyiségi növekedését ebben a paradigmában. A mellékveseirtott és az izolált patkányok abnormális aktivációját kísérő hipotalamikus aktiváció tehát élesen elkülönült (24. ábra).

7.3.4 A középagyi centrális szürkeállomány aktivációs mintázatai a különböző agresszióformákban

A mellékveseirtott patkányokban az abnormális támadások az agresszió által indukált autonóm válasz csökkenésével járnak együtt [43]. Hipotézisünk az volt, hogy a csökkent autonóm reaktivitás hátterében a középagyi centrális szürkeállomány aktivációjának ventrális irányba történő eltolódása állhat [184]. Ezzel összhangban vannak eredményeink, hiszen a centrális szürkeállomány aktivációja a mellékveseirtott állatok abnormális agresszivitása során ventrális irányba tolódott el. Érdekes módon a ragadozói agresszió szabályozásában is az alacsony autonóm reaktivitás és a centrális szürkeállomány ventrális oszlopainak szerepét feltételezik, utóbbiak elektromos stimulációjával macskákban kiváltható a zsákmányszerző támadás [27, 169, 282]. Jelen kísérletünkben az egeret megölő, tehát a ragadozói agressziót mutató patkányokban szintén ventrális irányba tolódott el a centrális szürkeállomány aktivációja, utalva a ragadozói agresszió szabályozásának hasonlóságára macskában és patkányban. Mivel a laterális hipotalamusz és a centrális szürkeállomány ventrális oszlopai kölcsönösen beidegzik egymást, elképzelhető, hogy egy pozitív visszacsatolási kör részeiként szabályozzák a ragadozói magatartást, és ennek szerepe lehet a mellékveseirtott patkányok abnormális agresszivitásának szabályozásában is [27, 169, 282]. Mindezek a glükokortikoid-hiányos patkányok abnormális agresszivitása és a ragadozói agresszió szabályozásának további hasonlóságára utalnak.

Ezzel szemben az izolált patkányok esetén a centrális szürkeállomány aktivációjának dorzoventrális eloszlása nem különbözött a szociális kontrollokétól, úgy tűnik tehát, hogy az izolált patkányok agresszivitásának mennyiségi és minőségi változásaiért nem a centrális szürkeállomány felelős, vagy ha mégis, akkor ez a szabályozás a glükokortikoid-hiányos patkányok agresszivitásának szabályozásától eltérő módon valósul meg (24. ábra).

7.3.5 Az amigdala aktivációs mintázatai a különböző agresszióformákban

Állatokon végzett stimulációs és immunhisztokémiai vizsgálatok, valamint embereken végzett pszichoműtétek és in vivo képalkotó eljárások egybehangzóan azt mutatják, hogy az amigdala szerepe kulcsfontosságú az agresszivitás szabályozásában [10, 42, 156, 181, 189-193]. Az amigdala számos almagból tevődik össze, melyek funkciói, anatómiai kapcsolatai meglehetősen eltérőek, ezért ezeket külön vizsgáltuk [283, 284].

A centrális amigdala elektromos stimulációja a ragadozói agressziót facilitálta macskákban (és egyúttal a hipotalamuszon keresztül gátolta a territoriális agressziót), valamint ez az agyterület rovarokra vadászó patkányokban is aktiválódott, amely eredmények arra utalnak, hogy a ragadozói agresszió szabályozásában betöltött szerepe e két fajban hasonló [27, 285, 286]. A jelen kísérletünkben a centrális amigdala az egeret megölő, tehát a ragadozói agressziót mutató patkányokban is aktiválódott, amely alátámasztani látszik azt a feltevést, hogy a ragadozói agresszió szabályozó mechanizmusai evolúciós szempontból meglehetősen konzervatívak. A centrális amigdala jelentős beidegzést ad a laterális hipotalamuszba és a centrális szürkeállomány ventrális részébe [285, 287, 288]. Ennek megfelel az a pozitív korreláció, amit a centrális amigdala és a laterális hipotalamusz aktivációja között találtunk az egeret megölő patkányokban, s ami egyúttal megerősíti azt a feltételezést, mely szerint e két agyterület központi szereppel bír a ragadozói agresszió szabályozásában.

A korábbi eredmények alapján is feltételezhető, és jelen kísérletünk eredményei is megerősítették, hogy a centrális amigdala fokozott aktivációja felelős lehet a glükokortikoid-hiányos patkányok abnormális támadásaiért [17, 42, 45]. Ráadásul jelen kísérletben e terület aktivációja – a ragadozói agressziót mutató patkányokhoz hasonlóan – a mellékveseirtott patkányokban is szignifikánsan korrelált a laterális

hipotalamusz aktivációjával, amely alapján feltételezhető, hogy a laterális hipotalamuszban tapasztalt változások a centrális amigdala működésének változásából adódnak. Ennek a hipotézisnek az anatómiai alapjai megvannak: a laterális hipotalamusz legfőbb amigdaláris bemenete a centrális amigdalából érkezik [288]. A centrális amigdala ezenkívül a glükokortikoid-hiányos állatok csökkent autonóm reaktivitásához is hozzájárulhat. E terület stimulációja ugyanis csökkentette a szívritmust, valószínűleg a medullába illetve a középagyi centrális szürkeállományba futó efferensein keresztül [287, 289-292]. Mindezek alapján azt gondoljuk, hogy a centrális amigdala felelős lehet a glükokortikoid-hiányos patkányok ragadozói agresszióhoz hasonló támadásmintázatáért (a laterális hipotalamuszon keresztül), és talán a csökkent autonóm reaktivitásukért is (a medullán vagy a középagyi centrális szürkeállományon keresztül). Ezzel szemben az izolált patkányok abnormális agresszivitása esetében a centrális amigdala nem mutatott fokozott aktivációt, s ez megerősíti azt a hipotézist, hogy az izolált patkányok fokozott érzelmi reaktivitással járó agresszivitása nem függ a ragadozói agresszivitást szabályozó agyi mechanizmusoktól nemcsak a hipotalamusz és a középagyi centrális szürkeállomány, de az amigdala szintjén sem (24. ábra).

Az izolált patkányok fokozott érzelmi reaktivitással együtt járó abnormális agresszivitása során azonban a mediális amigdala fokozott c-Fos aktivációt mutatott. Az irodalmi adatok egybehangzóan az mutatják, hogy a mediális amigdala elektromos stimulációja facilitálja a territoriális agresszivitást [220, 285], tehát elképzelhető, hogy a mediális amigdala aktiválódása – a hipotalamikus támadási terület aktivációjához hasonlóan – hozzájárulhatott az agresszivitás mennyiségi fokozódásához az izolált patkányok esetében. A mediális amigdala aktivációját a mellékveseirtott patkányok esetében nem vizsgáltuk, hiszen e terület aktivációjának vizsgálata ugyanebben a paradigmában, ugyanezen módszerrel korábban megtörtént. Halász és mtsai. [42] vizsgálatában a mellékveseirtásnak nem volt hatása a mediális amigdala aktivációjára (3. ábra). Az izolált és a mellékveseirtott patkányok agresszivitásának szabályozása tehát – a fentebb tárgyalt agyterületekhez hasonlóan – a mediális amigdala aktivációja tekintetében is élesen elkülönült (24. ábra).

A mediális amigdala aktiválódott az egeret megölő, tehát a ragadozói agressziót mutató patkányokban is. Ez azért meglepő, mert a mediális amigdala macskában gátolta

az elektromos ingerléssel kiváltott zsákmányszerző támadásokat, ráadásul a mediális amigdala irtása növelte az egeret megölő patkányok arányát [169, 221, 237]. Ugyanakkor a jelen vizsgálatban a mediális amigdala aktivációja pozitívan korrelált az egér megölésének latenciájával, ami arra utalhat, hogy ezen agyterület aktiválódása az egér megölését késleltette, tehát gátolta. A mediális amigdala gátló funkciójára utalhat az is, hogy ez volt az egyik olyan agyterület, amely az egeret meg nem ölő állatokban szignifikánsan aktiválódott. Ugyanakkor az is elképzelhető, hogy a mediális amigdalának a ragadozói agresszió szabályozásában betöltött szerepe macskában és patkányban eltérő: elképzelhető, hogy patkányban facilitáló funkcióval bír.

Nagyon érdekes aktivációs mintázatokat figyeltünk meg a laterális-bazolaterális amigdala komplex esetében. Ennek az agyterületnek az agresszió szabályozásában betöltött szerepéről meglehetősen kevés információ áll rendelkezésünkre, és ezek az eredmények is részben ellentmondóak [187, 277, 293]. Az elfogadottabb nézet szerint ez az agyterület a természetes territoriális agresszivitást facilitálja, a ragadozói agresszivitást pedig gátolja [294-296]. Ez alapján elképzelhető, hogy a laterális-bazolaterális amigdala poszterior régiójának fokozott aktiválódása az izolált patkányok esetében – a hipotalamikus támadási terület aktivációjához hasonlóan – hozzájárulhatott az agresszivitás mennyiségi fokozódásához.

A laterális-bazolaterális amigdala komplex a mellékveseirtott állatokban is fokozott aktivációt mutatott, ám ebben az esetben ezen agyterület anterior része aktiválódott. Az agyi mechanizmusok látszólagos hasonlósága tehát mégis fontos különbséget takar: a mellékveseirtott és az izolált patkányok aktivációs mintázata a laterális-bazolaterális amigdala esetében sem fed át, hanem élesen elkülönül (akárcsak a hipotalamusz, a centrális szürkeállomány, valamint a centrális és a mediális amigdala esetében; 24. ábra). Ezt az eredményünket, és az irodalomban található ellentmondásokat is megmagyarázhatja a laterális-bazolaterális amigdala komplex anterior és poszterior részeinek eltérő szerepe az érzelmi funkciók szabályozásában [297]. Míg az anterior rész magnocelluláris felépítésű és főleg a striátumba valamint a nucleus accumbens magjába („core”) vetít, addig a poszterior rész kissejtes felépítésű, és elsősorban az amigdala további almagjaiba, a „bed nucleus of the stria terminalis”-ba, valamint a nucleus accumbens héj („shell”) régiójába vetít [298-301]. Ebből adódóan az anterior és a poszterior rész eltérő funkciója is felmerült: Alheid [297] összefoglaló

munkája szerint az anterior terület a jutalmazó rendszer működésével függhet össze, a poszterior régiót az autonóm és hormonális válaszokkal, valamint a szervezet felajzottsági állapotával hozta összefüggésbe. Elképzelhető tehát, hogy az izolált patkányok esetében a laterális-bazolaterális amigdala poszterior régiójának fokozott aktivációja összefügg a fokozott glükokortikoid- és autonóm reaktivitással. Egy későbbi tanulmány szerint a nyílt tér teszt során a bazolaterális komplex poszterior síkjaiban mért c-Fos aktiváció sokkal markánsabb volt, mint az anterior síkokban, amely arra utal, hogy a szorongás szabályozása inkább a poszterior régiókhoz kapcsolódik [302]. Ez alapján az izolált patkányok szorongó-defenzív viselkedését esetleg megmagyarázhatja a bazolaterális amigdala poszterior régióinak fokozott aktiválódása. Ezzel szemben a laterális bazolaterális amigdala anterior részének aktivációját a mellékveseirtott patkányokban jelen pillanatban nehéz megmagyarázni. Elképzelhető, hogy ez az agyterület – a laterális hipotalamusszal, a középagyi centrális szürkeállomány ventrális régiójával és a centrális amigdalával együtt – a ragadozói agresszivitást szabályozó agyi körök részeként aktiválódott a mellékveseirtott patkányokban is.

A laterális-bazolaterális amigdala ugyanis minden vizsgált anteroposzterior szinten aktiválódott az egeret megölő patkányokban. Macskában ez az agyterület gátolta a ragadozói viselkedést [277, 293], bár ennek az ellenkezőjére utaló eredmények is születtek [187]. Elképzelhető, hogy a mediális amigdalával együttműködve gátló funkciót töltött be az egeret megölő patkányokban is, ám erre utaló korrelációt nem találtunk. Valószínűbb, hogy patkányban ez az agyterület – a macskáktól eltérően – stimulálja a zsákmányszerző viselkedést.

A „bed nucleus of the stria terminalis”-nak az agresszió szabályozásában betöltött szerepéről szintén kevés információ áll rendelkezésre, és az azt mutatja, hogy ezen agyterület macskákban a természetes territoriális agresszivitást facilitálja, a ragadozói agresszivitást pedig gátolja [223]. Ezek alapján elképzelhető, hogy a „bed nucleus of the stria terminalis” aktiválódása az izolált patkányokban – a hipotalamikus támadási terület és a mediális amigdala aktivációjához hasonlóan – hozzájárulhatott az agresszivitás mennyiségi fokozódásához. Ezzel egybehangzóan a „bed nucleus of the stria terminalis” nem mutatott fokozott aktivációt a mellékveseirtás hatására, amely kezelés hatására az agresszivitás mennyiségi tekintetben nem változott. Mindezek

egyúttal ismét megerősítik azt, hogy ezen agressziófórmák mechanizmusukat tekintve élesen elkülönülnek (24. ábra).

A „bed nucleus of the stria terminalis” a patkányok ragadozói agresszióját vizsgáló kísérletünkben az egeret meg nem ölő és az egeret megölő csoportban hasonló mértékben aktiválódott az alapszinthez képest. Ezen eredményeink és a macskákban ismert mechanizmusok tükrében elképzelhető, hogy aktiválódását az egér puszta jelenléte váltotta ki, de a ragadozói agresszió során nem bírt további funkcióval; ám mivel a mediális amigdala mellett ez volt a másik olyan agyterület, amelyik az egeret meg nem ölő csoportban is szignifikánsan aktiválódott, ezért az is elképzelhető, hogy ez az agyterület – a macskákhoz hasonlóan – patkányban is gátló funkcióval bír a ragadozói agresszió szempontjából [223].

7.3.6 A prefrontális kéreg aktivációs mintázatai a különböző agressziófórmákban

A prefrontális kéreg olyan magasabbrendű funkciók szabályozója, mint például a döntéshozatal, temperamentum, a viselkedés időbeli összerendezése [303]. Általánosan elfogadott nézet, hogy az agresszivitást a prefrontális kéreg gátolja, hiszen súlyosan agresszív emberekben a prefrontális kéreg csökkent aktivitását figyelték meg több esetben [205]. Ezzel együtt ez az agyterület agresszió hatására különféle állatfajokban és az emberben is aktiválódott [304, 305]. Halász és mtsai. [46] szerint e látszólagos ellentmondást feloldhatja az a megközelítés, mely szerint az agresszivitás együtt jár a prefrontális kéreg akut aktivációjával [306], ugyanakkor ezen agyterület krónikusan csökkent működése egy ettől eltérő mechanizmuson keresztül szintén az agresszivitás fokozódásával, sőt abnormális agresszióval jár együtt [205]. Halász és mtsai. [46] mellékveseirtott patkányokban vizsgálták a prefrontális kéreg c-Fos aktivációs mintázatait. Eredményeik szerint a prefrontális kéreg alrégióinak c-Fos aktivációja nem különbözött az álműtött és mellékveseirtott állatokban. Sejtspecifikus markereket alkalmazva azonban kimutatták, hogy az aktiválódó GABA-erg gátló neuronok és glutamáterg piramissejtek aránya jelentősen eltolódott. Mivel a piramissejtek szinkronizációjáért a lokális GABA-erg sejtek felelősek, amelyek aktivációja több prefrontális alrégióban csökkent, elképzelhető, hogy a mellékveseirtott patkányok abnormális agresszivitásáért a prefrontális kéreg deszinkronizált működése lehetett a felelős. A szociálisan izolált patkányok esetében fokozott aktivációt találtunk

a prefrontális kéreg több alrégiójában. Elképzelhető, hogy a prefrontális kéreg gátolta az agresszivitást, de a fokozott agresszivitás féken tartásához fokozott gátlásra volt szükség. Tekintve azonban, hogy a kóros agresszivitás hátterében egyes szerzők szerint a szociális helyzetek értékelésének zavara áll, amely funkció a prefrontális kéreghez köthető [206-208], valószínűbb, hogy e terület fokozott aktiválódása ezzel a zavarral áll összefüggésben. E zavart helyzetértékelés adódhat például a piramissejtek deszinkronizált működéséből, amint azt a mellékveseirtott patkányok esetében is feltételezték a szerzők [46]. Így tehát elképzelhető, hogy e terület fokozott c-Fos aktivációja az izolált patkányokban, valamint a különböző sejttípusok aktivációjának eltolódása a mellékveseirtott patkányokban egyaránt a deszinkronizált működést jelzi, amely deszinkronizáció a szociális helyzetek értékelésének zavarát okozva az agresszivitás abnormalitásával állhat összefüggésben mind az izolált, mind a mellékveseirtott patkányokban. Az összesített aktivációs szintekben tapasztalt különbség (a mellékveseirtottakban nem változott, az izoláltakban fokozódott) azonban arra utal, hogy a prefrontális kéreg működése e két agressziófórmában legalább részben eltérő (24. ábra). A kóros humán agressziófórmák esetében az egyik legfontosabb különbség az lehet, hogy míg a proaktív agresszió során az egyén kontrollálni tudja az érzelmi működéseit (amelyek egyébként gátolnák az agresszivitást), addig a reaktív agresszió abból fakad, hogy az egyén nem képes kontrollálni az indulatait [14]. Az eltérő érzelmi kontrollban a fentiek alapján feltételezhetően szerepe lehet a prefrontális kéregnek, és ez alapján elképzelhető, hogy a mellékveseirtott és az izolált patkányok prefrontális aktivációjában tapasztalt különbségek is az érzelmi kontroll különbségeivel állhatnak összefüggésben.

Az orbitofrontális kéreg a ragadozói agresszió szabályozását vizsgáló kísérletben aktiválódott az egérölőkben az alapszinthez képest, de az egeret meg nem ölők e két csoport között helyezkedtek el, egyiktől sem különböztek. Elképzelhető, hogy ezen agyterület az új helyzet értékelését, a ragadozói támadás előkészítését végezte, és amennyiben a támadások meg is valósultak (azaz az egeret megölő csoportban), akkor szignifikáns mértékűvé vált az aktivációjuk. Az is elképzelhető, hogy az egér puszta jelenléte váltotta ki az orbitofrontális kéreg aktivációját. Mindenesetre ez az agyterület macskákban közvetett úton befolyásolja a ragadozói agressziót [27, 169].

7.3.7 A monoaminerg magvak és a velük kapcsolatba hozható egyéb agyterületek aktivációja a különböző agresszióformákban

A hipotalamikus paraventrikuláris mag (a stressztengely fő szabályozó agyterülete), valamint az autonóm működésekért, a szervezet készenléti állapotáért is felelős, noradrenerg locus coeruleus szintén fokozott aktivációt mutatott az izolált állatok abnormális agresszivitása során. Ezen agyterületek aktivációja valószínűleg összefügg az izolált állatok fokozott glükokortikoid- és autonóm reaktivitásával. Ez a fokozott glükokortikoid- és autonóm reaktivitás okozója lehet az agresszivitás mennyiségi fokozódásának is, hiszen mind a glükokortikoidok, mind a noradrenalin akutan fokozzák az agresszivitást [77, 97, 307].

Sem a dorzális, sem a medián raphe nem aktiválódott az izolált állatok abnormális agresszivitás során, ami – tekintve a szerotonin központi szerepét az agresszivitásban – meglepő lehet. Ezen agyterületeken azonban a szerotonerg sejtek aránya meglehetősen kicsi a glutamáterg és GABA-erg sejtekhez képest, így ez utóbbiak aktiválódása elfedheti a szerotonerg sejtek aktivációváltozásait. A mellékveseirtott patkányokban Haller és mtsai. [44] részletesen vizsgálták a dorzális raphe aktivációját, és megállapították, hogy a terület összesített aktivációja nem változott. Specifikusan vizsgálva azonban a szerotonerg sejtek aktivációs mintázatait arra az eredményre jutottak, hogy a mellékveseirtott patkányok abnormális agresszivitása függetlenedett a szerotonerg sejtek aktivációjától. Érdemes lenne az izolált patkányokban is ehhez hasonlóan, sejttípus-specifikus markerekkel, külön vizsgálni a szerotonerg sejtek aktivációváltozásait.

A ventrális tegmentális terület és a projekciós területei is (a nucleus accumbens és a laterális szeptum) aktiválódtak a szociális verekedő csoportban, amely alátámasztja a dopamin szerepét az agresszivitás szabályozásában [308], az izolációnak azonban nem volt hatása ezen agyterületek aktivációjára.

A mellékveseirtott patkányokban az itt tárgyalt agyterülteket nem vizsgáltuk, hiszen ebben a kísérletben a ragadozói agresszióért felelős agyterületekre koncentráltunk. A szerotonerg aktivációt kutatócsoportunk korábban részletesen vizsgálta, és a fent leírt eredményekre jutott [44]. A hipotalamikus paraventrikuláris mag aktivációját szintén kutatócsoportunk vizsgálta, ez a terület a rezidens-betolakodó teszt hatására nem aktiválódott, a mellékveseirtás hatására azonban igen (3. és 24. ábra)

[42]. Ennek oka valószínűleg a glükokortikoidok negatív visszacsatolásának kiesése a mellékveseirtás következményeként. Ugyanebben a közleményben szemikvantitatív módszerekkel nem találtak különbséget a laterális szeptum és a locus coeruleus aktivációjában mellékveseirtás hatására.

A patkányok ragadozói agresszivitása során ezen – az agressziót közvetett módon befolyásoló – agyterületek egyike sem aktiválódott, tehát esetleges szerepük a ragadozói agresszivitás szabályozásában az itt alkalmazott metodika segítségével nem mutatható ki.

7.3.8 Áttekintés

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a mesterségesen előidézett, krónikusan alacsony glükokortikoid-szintet és csökkent autonóm reaktivitást mutató patkányok agresszivitása megjelenésében és idegrendszeri, valamint autonóm mechanizmusaiban a ragadozói agresszióhoz hasonlít. A viselkedést tekintve: a glükokortikoid-hiányos patkányok harapásainak jelentős része veszélyes harapás, ezenkívül harapásaikat kevéssé jelzik előre szociális jelzésekkel, és az agresszivitást csökkent autonóm reaktivitás kíséri. Ez a viselkedési mintázat a ragadozói agresszió szabályozásában kulcsszerepet játszó agyterületek fokozott aktiválódásával járt együtt: a laterális hipotalamuszéval és a centrális amigdaláéval. A szignifikáns korrelációk és az ismert anatómiai kapcsolatok alapján feltételezhető, hogy a centrális amigdala a laterális hipotalamuszon keresztül hat a viselkedésre, s így alakul ki az abnormális támadásmintázat. A csökkent autonóm reaktivitás pedig a középagyi centrális szürkeállomány aktivációjának ventrális irányba való eltolódásával függhet össze, amely szintén adódhat a centrális amigdala fokozott aktivációjából. Ezzel együtt úgy tűnik, hogy a természetes territoriális agresszió szabályozásában kulcsszerepet játszó hipotalamikus támadási terület és mediális amigdala nem játszik szerepet a mellékveseirtott patkányok abnormális agresszivitásában.

A mellékveseirtott patkányok agresszivitása során aktiválódó agyterületek vizsgálatát részben az motiválta, hogy a humán proaktív (hidegvérű, instrumentális) agressziót – fenomenológiai hasonlóságok alapján – gyakran predátoros agressziónak nevezi a szakirodalom [10, 19, 20, 22]. Állatkísérletek alapján azt mondhatjuk, hogy a proaktív (hidegvérű) és a reaktív (érzelmi) agresszió szorosan kötődik egy-egy szomszédos hipotalamikus régióhoz: az előbbi a laterális hipotalamuszhoz, az utóbbi

pedig a hipotalamikus támadási területhez. Emberben ezen alrégiók vizsgálata nehéz, mert az in vivo képalkotó eljárások során az alanyoknak mozdulatlannak kell lenniük, tehát az agresszivitásuk csak képzeletbeli. Ezek az agyterületek pedig kifejezetten a támadások végrehajtásáért felelősek. Így tehát e vizsgálatokkal nem lehet megállapítani, hogy ez az elnevezés pusztán metafora, vagy valódi funkcionális hasonlóságon alapul. Ebben a kísérletben a humán proaktív (hidegvérű) agresszióval sok hasonlóságot mutató állatmodellben vizsgáltuk a csökkent autonóm és stresszreaktivitással társuló, abnormális agresszió idegrendszeri mechanizmusait, kifejezetten a ragadozói agresszióban szerepet játszó agyterületekre koncentrálva [17, 27, 45]. Tudomásunk szerint ez az első eredmény, amely azt mutatja, hogy a mesterségesen indukált, csökkent érzelmi reakciókkal együtt járó agresszió a ragadozói agresszió szabályozásában szerepet játszó agyterületek aktiválódásával jár együtt.

Az izolált patkányok abnormális agresszivitása során a ragadozói viselkedés szabályozásában szerepet játszó agyterületek (amelyek felelősek lehetnek a mellékveseirtott patkányok agresszivitásának abnormalitásáért; centrális amigdala, laterális hipotalamusz, a középagyi centrális szürkeállomány ventrális oszlopai) nem mutattak fokozott aktivációt. Így jelenleg nehéz megmagyarázni, hogy mi okozhatja az izolált patkányok abnormális viselkedését. Elképzelhető, hogy a szociális helyzetek értékelésének zavarán keresztül a prefrontális kéreg működésének változása okozza, ezt részletesebb vizsgálatokkal lehetne alátámasztani. Ezzel szemben az izolált patkányok abnormális agresszivitása során a természetes agresszió szabályozásáért felelős agyterületek fokozott aktivációt mutattak (hipotalamikus támadási terület, mediális amigdala), amely aktiváció a mellékveseirtott patkányokra nem volt jellemző. Ez alapján azt feltételezhetjük, hogy az izolált patkányok agresszivitásának mennyiségi növekedéséért a természetes agresszió szabályozásában szerepet játszó agyterületek fokozott aktiválódása lehet felelős.

A kóros humán agresszivitást két nagy csoportba sorolták: a proaktív (hidegvérű, instrumentális), és a reaktív (érzelmi) típusokra. A patkányok krónikus glükokortikoid-hiánya által indukált, csökkent autonóm reaktivitással járó agresszivitása mechanizmusainak vizsgálata a fentiek alapján segíthet megérteni a proaktív típus mechanizmusait. A szociális izoláció által indukált, fokozott autonóm és stresszreaktivitással járó abnormális agresszivitás mechanizmusainak vizsgálatát az

motiválta, hogy általa közelebb kerülhessünk a reaktív agressziófórma szabályozásának megértéséhez. Úgy tűnik, hogy e két agressziófórma nemcsak megjelenésében és a hozzájuk társuló autonóm működésekben, hanem a központi idegrendszeri mechanizmusaikat tekintve is élesen elkülönül. Ezt szemlélteti a 24. ábra. Mindez egyúttal arra utal, hogy a „kóros agresszivitás" fogalma mechanizmusait tekintve is egy heterogén viselkedéskategória. Ebből adódhat például a jelenleg elérhető kezelési módok viszonylag gyenge eredményessége is. Ezeket az agressziótípusokat tehát mind a humán, mind a laboratóriumi vizsgálatokban célszerű elkülöníteni.

A ragadozói agresszió idegrendszeri mechanizmusainak vizsgálata patkányban a legfőbb szabályozó régiók (laterális hipotalamusz) feltárását leszámítva nem történt meg korábban. Eredményeink szerint a ragadozói agresszió idegrendszeri mechanizmusai patkányban – c-Fos immunhisztokémia módszerrel vizsgálva – meglehetősen hasonlítanak a macskában, stimulációs kísérletekkel leírt szabályozó mechanizmusokhoz. Ez azt mutatja, hogy a ragadozói agresszió mechanizmusai meglehetősen konzervatívak fajok között. Ugyanakkor azt is megállapíthatjuk, hogy patkányban – akárcsak macskában – a ragadozói agresszió szabályozó mechanizmusai jelentősen eltérnek a természetes, fajon belüli agresszió hasonló módszerekkel feltárt mechanizmusaitól. Míg a fajon belüli agresszió fő szabályozó területei a mediális amigdala és a hipotalamikus támadási terület, amelyek aktiválódása a centrális szürkeállomány kiegyensúlyozott aktiválódásával jár együtt, addig a ragadozói agresszió fő szabályozó területei a centrális amigdala és a laterális hipotalamusz, amelyek aktiválódása a centrális szürkeállomány aktiválódásának ventrális irányba való eltolódásával jár együtt. Ehhez nagyon hasonló különbségeket találtak macskákban a fokozott érzelmi reakciókkal járó agresszió (amely az önvédelmet és a saját terület védelmét szolgálja), valamint a ragadozói agresszió összehasonlításakor [27, 169].

A ragadozói agresszió vizsgálatának másik fontos célja az volt, hogy alátámasszuk a patkányokon végzett kísérleteink és – a patkányadatok hiányában – macskában leírt korábbi eredmények alapján felállított hipotézisünket, mely szerint a csökkent érzelmi reaktivitással járó abnormális agresszió hátterében a ragadozói agressziót szabályozó agyterületek állhatnak. A jelen kísérlet eredményei megerősítik ezt a hipotézist, hiszen a ragadozói agresszió szabályozásában kulcsszerepet játszó agyterületek (laterális hipotalamusz, centrális amigdala, a középagyi centrális

DOI:10.14753/SE.2014.1780

szürkeállomány ventrális része) mind az egeret megölő, mind a mellékveseirtott patkányokban jelentősen aktiválódtak, s ez arra utalhat, hogy e két különböző viselkedés hasonló idegi működésekre vezethető vissza.

8 Következtetések

Az elválasztás utáni szociális izoláció patkányokban felnőttkori abnormális agresszivitáshoz vezet (veszélyes, illetve előre nem jelzett harapások), s ehhez az abnormális agresszióhoz fokozott viselkedésbeli, glükokortikoid- és autonóm reaktivitás társul. Ezen etiológiai és fenomenológiai hasonlóságai alapján az izolált patkányok agresszivitása tudomásunk szerint a reaktív (érzelmi) abnormális humán agresszivitás első releváns modellje lehet. A patkányok abnormális agresszióformáinak a társuló stressz- és autonóm működések alapján történő szétválasztása hipotézisünk szerint etiológiai szempontból megfelel a humán agresszió kutatásában leírt, érzelmi háttér alapján történő szétválasztásnak. E hipotézisünk alapján a mellékveseirtott patkányok agresszivitását tekinthetjük a proaktív (hidegvérű, instrumentális) agresszió modelljének, a szociálisan izolált patkányok agresszivitása pedig a fentiek szerint a reaktív (érzelmi) agresszió modellje lehet.

Míg a felnőttkori reszocializáció bizonyos izoláció által indukált szociális problémákat helyreállított (együtt alvás), az izoláció következtében kialakult indokolatlan védekezést és az abnormális agresszivitást nem javította. Az izoláció hatására kialakult különböző tünetek tehát – hasonlóan az embereknél tapasztaltakhoz – különféleképpen reagáltak ugyanarra a kezelésre. Ezek az eredmények egyúttal még hasonlatosabbá teszik ezt az állatmodellt az emberek korai szociális zavarokból (különösen az elhanyagoltságból) levezethető szociális problémáihoz (szociális fóbia, agresszív viselkedés).

A különféle agresszióformák agyi aktivációs mintázatainak összevetéséből az alábbi következtetéseket vonhatjuk le. Egyrészt a patkányok egérölő viselkedése, amely e fajban ragadozói agressziónak tekinthető, idegrendszeri mechanizmusaiban nagyon hasonlít a macskák ragadozói agressziójához. Másrészt a különböző fajon belüli agresszióformák – természetes agresszió, csökkent illetve fokozott stressz- és autonóm működésekkel együtt járó abnormális agresszióformák – idegrendszeri mechanizmusai jelentősen eltérnek, tehát ezek nemcsak megjelenésükben és a társuló autonóm működésekben, hanem központi idegrendszeri mechanizmusaikban is eltérő viselkedésformák. Míg a fokozott stressz- és autonóm működésekkel együtt járó agresszivitás (izolált patkányok) a természetes agresszióért felelős agyterületek (mediális amigdala, hipotalamikus támadási terület) fokozott aktiválódásával jár együtt,

addig a csökkent stressz- és autonóm működésekkel együtt járó abnormális agresszivitás (mellékveseirtott patkányok) hátterében – úgy tűnik – a ragadozói agresszivitásért felelős agyterületek állnak (centrális amigdala, laterális hipotalamusz, a középagyi centrális szürkeállomány ventrális része) (24. ábra).

Figyelembe véve a vizsgált állatmodellek és a humán agresszióformák közötti fenomenológiai és etiológiai hasonlóságokat, a fentiek alapján azt feltételezhetjük, hogy a kóros humán agresszivitás proaktív (hidegvérű, instrumentális) és reaktív (érzelmi) típusainak központi idegrendszeri mechanizmusai is élesen elkülönülnek. Míg a reaktív típus a normális agressziót szabályozó agyi körök túlzott működéséből adódhat, addig a proaktív típus a természetes agresszióra nem jellemző szabályozó mechanizmusok, azaz a ragadozói agresszió szabályozásáért felelős agyterületek működésével függhet össze.

Eredményeink fontos adatokat szoglátatnak a különböző típusú kóros humán agresszióformák idegrendszeri patomechanizmusainak megértéséhez, és hozzájárulhatnak új terápiás utak kifejlesztéséhez. Ezenkívül eredményeink hozzájárulhatnak az agresszivitás természetes állatpopulációkban megfigyelhető változatosságaának megértéséhez is.

DOI:10.14753/SE.2014.1780

9 Összefoglalás

A kóros agresszivitásnak jól megkülönböztethető típusai a proaktív (hidegvérű) és reaktív (érzelmi) agresszió, amely agresszióformák mechanizmusait megfelelő állatmodellek vizsgálatával jobban megérthetjük. Minőségi jellegei alapján abnormális agressziót laboratóriumi patkányokban először kutatócsoportunk írt le: a mellékvesék műtéti eltávolítása abnormális – az ellenfél sérülékeny testrészeire irányuló, kevésbé előre jelzett – harapásokhoz és eközben csökkent autonóm reaktivitáshoz vezetett. A szerzők ezt a paradigmát a proaktív (hidegvérű) agresszió modelljeként javasolták. Később szintén kutatócsoportunk figyelte meg, hogy laboratóriumi patkányok elválasztás utáni szociális izolációja szintén abnormális támadásmintázathoz vezet.

A jelen munkában alkalmazott hormonméréseink és in vivo biotelemetriás méréseink során az izolált patkányok agresszivitásához fokozott glükokortikoid- és autonóm reaktivitás társult. E paradigma tehát etiológiailag a reaktív (érzelmi) kóros agresszióhoz hasonló. A humán vizsgálatokhoz hasonlóan, az izolált patkányok abnormális agresszivitását a felnőttkori reszocializáció nem fordította vissza, bár bizonyos szociális deficitek hamar helyreálltak ugyanezen kezelés hatására.

A különféle abnormális agresszióformák idegrendszeri mechanizmusait c-Fos immunhisztokémia módszerrel vizsgáltuk. Míg az izolált patkányok fokozott stressz- és autonóm működésekkel társuló agresszivitása során a természetes agresszióban szerepet játszó agyterületek (mediális amigdala, hipotalamikus támadási terület) fokozott működését figyeltük meg, addig a mellékveseirtott patkányok csökkent stressz- és autonóm reaktivitással társuló agresszivitása során a ragadozói agresszió stimulációs módszerekkel, macskában feltárt szabályozó agyterületei aktiválódtak (centrális amigdala, laterális hipotalamusz, középagyi centrális szürkeállomány ventrális része). Hogy ez utóbbi hasonlóságot pontosabban megérthessük, a ragadozói agresszió során aktiválódó agyterületeket is megvizsgáltuk patkányban c-Fos immunhisztokémia módszerrel. Azt találtuk, hogy e viselkedés szabályozása a két fajban hasonló.

Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a mellékveseirtott, illetve a szociálisan izolált patkányok abnormális agresszivitása fenomenológiai és etiológiai hasonlóságok alapján jó modellje lehet a kóros humán agresszió proaktív, illetve reaktív típusainak (megfelelően), s valószínűsíthető, hogy ezek nemcsak megjelenésükben, hanem hormonális, autonóm és agyi mechanizmusaikat tekintve is különböző agresszióformák.

10 Summary

Pathological aggression was divided into proactive (hypoarousal-driven, cold-blooded) and reactive (hyperarousal-driven, emotional) forms. Mechanisms of these forms of aggression could be better understood by investigating suitable animal models. Abnormal aggression in laboratory rats based on qualitative behavioral alterations was first described by our research group: surgical removal of the adrenals led to abnormal bites that were aimed at vulnerable body parts, were less signaled, and were associated with decreased autonomic reactivity. The authors suggested this paradigm as a model of proactive (hypoarousal-driven) aggression. Later it was discovered by our research group that post-weaning social isolation also leads to abnormal attack patterns in rats.

We showed in the present work -using hormone and in vivo biotelemetry measurements- that abnormal aggression of isolated rats was associated with increased glucocorticoid and autonomic reactivity. Therefore this paradigm shows etiological similarities to reactive pathological aggression. Similarly to human findings, abnormal aggression of isolated rats was resilient to resocialization in adulthood, although certain social deficits were readily reversed by the same treatment.

We investigated the neural mechanisms of different forms of abnormal aggression by means of c-Fos immunohistochemistry. During the aggression of isolated rats -associated with increased stress and autonomic functions- brain regions responsible for natural aggression (medial amygdala, hypothalamic attack area) were overactivated, while during the aggression of adrenalectomized rats -associated with decreased stress and autonomic functions- the overactivated brain regions were those which had been involved in feline predatory aggression in studies based on electrical stimulation (central amygdala, lateral hypothalamus, ventral parts of the central gray). To better understand this similarity, we investigated the brain activation patterns of predatory aggression in rats by means of c-Fos immunohistochemistry. We found that the mechanisms of this behavior are similar in these species.

Based on phenomenological and etiological similarities, our results suggest that abnormal aggression patterns of adrenalectomized and isolated rats are suitable models for proactive and reactive forms of human pathological aggression, respectively. We suggest that these forms of aggression are different as it regards phenomenology, and hormonal, autonomic and neuronal mechanisms.

11 Irodalomjegyzék

1. Buss AH. The psychology of aggression. Wiley, New York, 1961.
2. Baron RA. Human aggression. Plenum, New York, 1977.
3. Zillman D. Hostility and aggression. Erlbaum, Hillsdale, NJ, 1979.
4. Darwin C. The Descent of Man and Selection in Relation to Sex. Murray, London, 1871.
5. van Staaden MJ, Searcy WA és Hanlon RT (2011) Signaling aggression. Adv Genet, 75: 23-49.
6. Gomes MM (2007) A concept analysis of relational aggression. J Psychiatr Ment Health Nurs, 14: 510-515.
7. Vaillancourt T és Sunderani S (2011) Psychopathy and indirect aggression: the roles of cortisol, sex, and type of psychopathy. Brain Cogn, 77: 170-175.
8. Bjoerkqvist K, Oesterman K és Kaukiainen A. The development of direct and indirect aggressive strategies in males and females. In: Bjoerkqvist K és Niemelae P. (szerk.), Of mice and women: Aspects of female aggression. Academic Press., San Diego, CA, 1992: 51–64.
9. Paquette J és Underwood M (1999) Gender differences in young adolescents' experiences of peer victimization; social and physical aggression. Merrill-Palmer Quart, 45: 242-266.
10. Blair RJ (2001) Neurocognitive models of aggression, the antisocial personality disorders, and psychopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 71: 727-731.
11. Feshbach S (1964) The function of aggression and the regularion of aggressive drive. Psychol Rev, 71: 257-272.
12. Kempes M, Matthys W, de Vries H és van Engeland H (2005) Reactive and proactive aggression in children--a review of theory, findings and the relevance for child and adolescent psychiatry. Eur Child Adolesc Psychiatry, 14: 11-19.
13. Lopez-Duran NL, Olson SL, Hajal NJ, Felt BT és Vazquez DM (2009) Hypothalamic pituitary adrenal axis functioning in reactive and proactive aggression in children. J Abnorm Child Psychol, 37: 169-182.
14. Raine A, Dodge K, Loeber R, Gatzke-Kopp L, Lynam D, Reynolds C, Stouthamer-Loeber M és Liu J (2006) The Reactive-Proactive Aggression

Questionnaire: Differential Correlates of Reactive and Proactive Aggression in Adolescent Boys. Aggress Behav, 32: 159-171.

15. van Bokhoven I, Van Goozen SH, van Engeland H, Schaal B, Arseneault L, Séguin JR, Nagin DS, Vitaro F és Tremblay RE (2005) Salivary cortisol and aggression in a population-based longitudinal study of adolescent males. J Neural Transm, 112: 1083-1096.
16. van Honk J, Harmon-Jones E, Morgan BE és Schutter DJ (2010) Socially explosive minds: the triple imbalance hypothesis of reactive aggression. J Pers, 78: 67-94.
17. Haller J és Kruk MR (2006) Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models. Neurosci Biobehav Rev, 30: 292-303.
18. Oitzl MS, Champagne DL, van der Veen R és de Kloet ER (2010) Brain development under stress: hypotheses of glucocorticoid actions revisited. Neurosci Biobehav Rev, 34: 853-866.
19. Vitiello B, Behar D, Hunt J, Stoff D és Ricciuti A (1990) Subtyping aggression in children and adolescents. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2: 189-192.
20. Meloy JR (2006) Empirical basis and forensic application of affective and predatory violence. Aust N Z J Psychiatry, 40: 539-547.
21. Poulin F és Boivin M (2000) Reactive and proactive aggression: evidence of a two-factor model. Psychol Assess, 12: 115-122.
22. Scarpa A és Raine A (1997) Psychophysiology of anger and violent behavior. Psychiatr Clin North Am, 20: 375-394.
23. Virkkunen M (1985) Urinary free cortisol secretion in habitually violent offenders. Acta Psychiatr Scand, 72: 40-44.
24. McBurnett K, Lahey BB, Rathouz PJ és Loeber R (2000) Low salivary cortisol and persistent aggression in boys referred for disruptive behavior. Arch Gen Psychiatry, 57: 38-43.
25. Platje E, Jansen LM, Raine A, Branje SJ, Doreleijers TA, de Vries-Bouw M, Popma A, van Lier PA, Koot HM, Meeus WH és Vermeiren RR (2013) Longitudinal associations in adolescence between cortisol and persistent aggressive or rule-breaking behavior. Biol Psychol, 93: 132-137.

26. Raine A (1996) Autonomic nervous system factors underlying disinhibited, antisocial, and violent behavior. Biosocial perspectives and treatment implications. Ann N Y Acad Sci, 794: 46-59.
27. Siegel A, Roeling TA, Gregg TR és Kruk MR (1999) Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. Neurosci Biobehav Rev, 23: 359-389.
28. Murray-Close D, Han G, Cicchetti D, Crick NR és Rogosch FA (2008) Neuroendocrine regulation and physical and relational aggression: the moderating roles of child maltreatment and gender. Dev Psychol, 44: 1160-1176.
29. Smith TW és Gallo LC (1999) Hostility and cardiovascular reactivity during marital interaction. Psychosom Med, 61: 436-445.
30. Chida Y és Hamer M (2008) Chronic psychosocial factors and acute physiological responses to laboratory-induced stress in healthy populations: a quantitative review of 30 years of investigations. Psychol Bull, 134: 829-885.
31. Bozsik C, Körmendi A, Inántsy-Pap J, Pataky N, Gádoros J és Halász J (2013) A reaktív/proaktív agresszió, a rideg/érzéketlen vonások és a viselkedési problémák kapcsolata magyar serdülőknél. Psychiatr Hung, 28: 48-56.
32. Scotto Rosato N, Correll CU, Pappadopulos E, Chait A, Crystal S, Jensen PS és Committee ToMAiYS (2012) Treatment of maladaptive aggression in youth: CERT guidelines II. Treatments and ongoing management. Pediatrics, 129: e1577-1586.
33. Currie M és Startup M (2012) Doing Anger Differently: Two controlled trials of percussion group psychotherapy for adolescent reactive aggression. J Adolesc, 35: 843-853.
34. Goedhard LE, Stolker JJ, Heerdink ER, Nijman HL, Olivier B és Egberts TC (2006) Pharmacotherapy for the treatment of aggressive behavior in general adult psychiatry: A systematic review. J Clin Psychiatry, 67: 1013-1024.
35. McCloskey MS, Noblett KL, Deffenbacher JL, Gollan JK és Coccaro EF (2008) Cognitive-behavioral therapy for intermittent explosive disorder: a pilot randomized clinical trial. J Consult Clin Psychol, 76: 876-886.
36. Turgay A (2004) Aggression and disruptive behavior disorders in children and adolescents. Expert Rev Neurother, 4: 623-632.

37. Grant EC és Mackintosh JH (1963) A comparison of the social postures of some common laboratory rodents. Behaviour, 21: 246-259.
38. Blanchard RJ és Blanchard DC. The organization and modeling of animal aggression. In: Brain PF és Benton D. (szerk.), The Biology of Aggression, Sijthoff et Noordhoff, Alphen aan den Rijn (The Netherlands), 1981: 529-563.
39. Blanchard DC és Blanchard RJ (1988) Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. Annu Rev Psychol, 39: 43-68.
40. Haller J (2013) The neurobiology of abnormal manifestations of aggression--a review of hypothalamic mechanisms in cats, rodents, and humans. Brain Res Bull, 93: 97-109.
41. Haller J, van de Schraaf J és Kruk MR (2001) Deviant forms of aggression in glucocorticoid hyporeactive rats: a model for 'pathological' aggression? J Neuroendocrinol, 13: 102-107.
42. Halász J, Liposits Z, Kruk MR és Haller J (2002) Neural background of glucocorticoid dysfunction-induced abnormal aggression in rats: involvement of fear- and stress-related structures. Eur J Neurosci, 15: 561-569.
43. Haller J, Halász J, Mikics E és Kruk MR (2004) Chronic glucocorticoid deficiency-induced abnormal aggression, autonomic hypoarousal, and social deficit in rats. J Neuroendocrinol, 16: 550-557.
44. Haller J, Tóth M és Halász J (2005) The activation of raphe serotonergic neurons in normal and hypoarousal-driven aggression: a double labeling study in rats. Behav Brain Res, 161: 88-94.
45. Haller J, Mikics E, Halász J és Tóth M (2005) Mechanisms differentiating normal from abnormal aggression: glucocorticoids and serotonin. Eur J Pharmacol, 526: 89-100.
46. Halász J, Tóth M, Kalló I, Liposits Z és Haller J (2006) The activation of prefrontal cortical neurons in aggression--a double labeling study. Behav Brain Res, 175: 166-175.
47. Halasz J, Toth M, Mikics E, Hrabovszky E, Barsy B, Barsvari B és Haller J (2008) The effect of neurokinin1 receptor blockade on territorial aggression and in a model of violent aggression. Biol Psychiatry, 63: 271-278.

48. Sluyter F, Arseneault L, Moffitt TE, Veenema AH, de Boer S és Koolhaas JM (2003) Toward an animal model for antisocial behavior: parallels between mice and humans. Behav Genet, 33: 563-574.
49. Miles DR és Carey G (1997) Genetic and environmental architecture of human aggression. J Pers Soc Psychol, 72: 207-217.
50. Tóth M, Halász J, Mikics E, Barsy B és Haller J (2008) Early social deprivation induces disturbed social communication and violent aggression in adulthood. Behav Neurosci, 122: 849-854.
51. Chapple CL, Tyler KA és Bersani BE (2005) Child neglect and adolescent violence: examining the effects of self-control and peer rejection. Violence Vict, 20: 39-53.
52. Beiderbeck DI, Reber SO, Havasi A, Bredewold R, Veenema AH és Neumann ID (2012) High and abnormal forms of aggression in rats with extremes in trait anxiety--involvement of the dopamine system in the nucleus accumbens. Psychoneuroendocrinology, 37: 1969-1980.
53. Davidson RJ, Putnam KM és Larson CL (2000) Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. Science, 289: 591-594.
54. van Oortmerssen GA és Bakker TC (1981) Artificial selection for short and long attack latencies in wild Mus musculus domesticus. Behav Genet, 11: 115-126.
55. Haller J, Tóth M, Halasz J és De Boer SF (2006) Patterns of violent aggression-induced brain c-fos expression in male mice selected for aggressiveness. Physiol Behav, 88: 173-182.
56. Caramaschi D, de Boer SF és Koolhaas JM (2008) Is hyper-aggressiveness associated with physiological hypoarousal? A comparative study on mouse lines selected for high and low aggressiveness. Physiol Behav, 95: 591-598.
57. Wiberg GS és Grice HC (1963) Long-term isolation stress in rats. Science, 142: 507.
58. Fernö A (1978) The effect of social isolation on the aggressive and sexual behaviour in a cichlid fish, Haplochromis burtoni. Behaviour, 65: 43-61.

59. Kempes MM, Gulickx MM, van Daalen HJ, Louwerse AL és Sterck EH (2008) Social competence is reduced in socially deprived rhesus monkeys (Macaca mulatta). J Comp Psychol, 122: 62-67.
60. Nishikawa T és Tanaka M (1978) Altered behavioral responses to intense foot shock in socially-isolated rats. Pharmacol Biochem Behav, 8: 61-67.
61. van den Berg CL, Hol T, Van Ree JM, Spruijt BM, Everts H és Koolhaas JM (1999) Play is indispensable for an adequate development of coping with social challenges in the rat. Dev Psychobiol, 34: 129-138.
62. Von Frijtag JC, Schot M, van den Bos R és Spruijt BM (2002) Individual housing during the play period results in changed responses to and consequences of a psychosocial stress situation in rats. Dev Psychobiol, 41: 58-69.
63. Veenema AH, Torner L, Blume A, Beiderbeck DI és Neumann ID (2007) Low inborn anxiety correlates with high intermale aggression: link to ACTH response and neuronal activation of the hypothalamic paraventricular nucleus. Horm Behav, 51: 11-19.
64. Miczek KA, Weerts EM, Tornatzky W, DeBold JF és Vatne TM (1992) Alcohol and "bursts" of aggressive behavior: ethological analysis of individual differences in rats. Psychopharmacology (Berl), 107: 551-563.
65. Potegal M (1991) Attack priming and satiation in female golden hamsters: Tests of some alternatives to the aggression arousal interpretation. Aggressive Behavior, 17: 327-335.
66. de Almeida RM, Ferrari PF, Parmigiani S és Miczek KA (2005) Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. Eur J Pharmacol, 526: 51-64.
67. de Almeida RM és Miczek KA (2002) Aggression escalated by social instigation or by discontinuation of reinforcement ("frustration") in mice: inhibition by anpirtoline: a 5-HT1B receptor agonist. Neuropsychopharmacology, 27: 171-181.
68. Miczek KA, Fish EW, De Bold JF és De Almeida RM (2002) Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and gamma-aminobutyric acid systems. Psychopharmacology (Berl), 163: 434-458.

69. Miczek KA, de Boer SF és Haller J (2013) Excessive aggression as model of violence: a critical evaluation of current preclinical methods. Psychopharmacology (Berl), 226: 445-458.
70. Delville Y, De Vries GJ és Ferris CF (2000) Neural connections of the anterior hypothalamus and agonistic behavior in golden hamsters. Brain Behav Evol, 55: 53-76.
71. Melloni RH és Ferris CF (1996) Adolescent anabolic steroid use and aggressive behavior in golden hamsters. Ann N Y Acad Sci, 794: 372-375.
72. Ambar G és Chiavegatto S (2009) Anabolic-androgenic steroid treatment induces behavioral disinhibition and downregulation of serotonin receptor messenger RNA in the prefrontal cortex and amygdala of male mice. Genes Brain Behav, 8: 161-173.
73. Ricci LA, Grimes JM, Knyshevski I és Melloni RH (2005) Repeated cocaine exposure during adolescence alters glutamic acid decarboxylase-65 (GAD65) immunoreactivity in hamster brain: correlation with offensive aggression. Brain Res, 1035: 131-138.
74. Gobrogge KL, Liu Y, Young LJ és Wang Z (2009) Anterior hypothalamic vasopressin regulates pair-bonding and drug-induced aggression in a monogamous rodent. Proc Natl Acad Sci U S A, 106: 19144-19149.
75. Veenema AH, Blume A, Niederle D, Buwalda B és Neumann ID (2006) Effects of early life stress on adult male aggression and hypothalamic vasopressin and serotonin. Eur J Neurosci, 24: 1711-1720.
76. Cannon WB. Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage. D. Appleton & Co., New York, 1929.
77. Haller J, Makara GB és Kruk MR (1998) Catecholaminergic involvement in the control of aggression: hormones, the peripheral sympathetic, and central noradrenergic systems. Neurosci Biobehav Rev, 22: 85-97.
78. Barr GA, Gibbons JL és Moyer KE (1976) Male-female differences and the influence of neonatal and adult testosterone on intraspecies aggression in rats. J Comp Physiol Psychol, 90: 1169-1183.

79. Barkley MS és Goldman BD (1977) The effects of castration and Silastic implants of testosterone on intermale aggression in the mouse. Horm Behav, 9: 32-48.
80. Popma A, Vermeiren R, Geluk CA, Rinne T, van den Brink W, Knol DL, Jansen LM, van Engeland H és Doreleijers TA (2007) Cortisol moderates the relationship between testosterone and aggression in delinquent male adolescents. Biol Psychiatry, 61: 405-411.
81. Terburg D, Morgan B és van Honk J (2009) The testosterone-cortisol ratio: A hormonal marker for proneness to social aggression. Int J Law Psychiatry, 32: 216-223.
82. Selye H (1936) A syndrome produced by diverse noxious agents. Nature, 138: 32-41.
83. Hoffmann A és Spengler D (2012) The lasting legacy of social stress on the epigenome of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Epigenomics, 4: 431-444.
84. Kovács KJ (2013) CRH: The link between hormonal-, metabolic- and behavioral responses to stress. J Chem Neuroanat.
85. Ingram JR, Crockford JN és Matthews LR (1999) Ultradian, circadian and seasonal rhythms in cortisol secretion and adrenal responsiveness to ACTH and yarding in unrestrained red deer (Cervus elaphus) stags. J Endocrinol, 162: 289-300.
86. Nunes S, Pelz KM, Muecke EM, Holekamp KE és Zucker I (2006) Plasma glucocorticoid concentrations and body mass in ground squirrels: seasonal variation and circannual organization. Gen Comp Endocrinol, 146: 136-143.
87. Vance ML és Thorner MO (1989) Fasting alters pulsatile and rhythmic cortisol release in normal man. J Clin Endocrinol Metab, 68: 1013-1018.
88. Tapp WN, Holaday JW és Natelson BH (1984) Ultradian glucocorticoid rhythms in monkeys and rats continue during stress. Am J Physiol, 247: R866-871.
89. de Kloet ER, Han F és Meijer OC (2008) From the stalk to down under about brain glucocorticoid receptors, stress and development. Neurochem Res, 33: 637-642.

90. de Kloet ER (2004) Hormones and the stressed brain. Ann N Y Acad Sci, 1018: 1-15.

91. Massa EM, Morero RD, Bloj B és Farías RN (1975) Hormone action and membrane fluidity: effect of insulin and cortisol on the Hill coefficients of rat erythrocyte membrane-bound acetylcholinesterase and (Na+ + K+)-ATPase. Biochem Biophys Res Commun, 66: 115-122.

92. Whiting KP, Restall CJ és Brain PF (2000) Steroid hormone-induced effects on membrane fluidity and their potential roles in non-genomic mechanisms. Life Sci, 67: 743-757.

93. Buckingham JC (2006) Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. Br J Pharmacol, 147 Suppl 1: S258-268.

94. Evanson NK, Herman JP, Sakai RR és Krause EG (2010) Nongenomic actions of adrenal steroids in the central nervous system. J Neuroendocrinol, 22: 846-861.

95. Groeneweg FL, Karst H, de Kloet ER és Joëls M (2012) Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signalling. Mol Cell Endocrinol, 350: 299-309.

96. Sapolsky RM, Romero LM és Munck AU (2000) How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocr Rev, 21: 55-89.

97. Mikics E, Kruk MR és Haller J (2004) Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids on aggressive behavior in male rats. Psychoneuroendocrinology, 29: 618-635.

98. Kruk MR, Halász J, Meelis W és Haller J (2004) Fast positive feedback between the adrenocortical stress response and a brain mechanism involved in aggressive behavior. Behav Neurosci, 118: 1062-1070.

99. Haller J, Halasz J, Mikics E, Kruk MR és Makara GB (2000) Ultradian corticosterone rhythm and the propensity to behave aggressively in male rats. J Neuroendocrinol, 12: 937-940.

100. Haller J, Millar S, van de Schraaf J, de Kloet RE és Kruk MR (2000) The active phase-related increase in corticosterone and aggression are linked. J Neuroendocrinol, 12: 431-436.

101. Mikics E, Barsy B és Haller J (2007) The effect glucocorticoids on aggressiveness in established colonies of rats. Psychoneuroendocrinology, 32: 160-170.
102. Leshner AI, Korn SJ, Mixon JF, Rosenthal C és Besser AK (1980) Effects of corticosterone on submissiveness in mice: some temporal and theoretical considerations. Physiol Behav, 24: 283-288.
103. Reul JM és de Kloet ER (1985) Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. Endocrinology, 117: 2505-2511.
104. McKlveen JM, Myers B, Flak JN, Bundzikova J, Solomon MB, Seroogy KB és Herman JP (2013) Role of Prefrontal Cortex Glucocorticoid Receptors in Stress and Emotion. Biol Psychiatry.
105. Falkenberg VR és Rajeevan MS (2010) Identification of a potential molecular link between the glucocorticoid and serotonergic signaling systems. J Mol Neurosci, 41: 322-327.
106. Chalmers DT, López JF, Vázquez DM, Akil H és Watson SJ (1994) Regulation of hippocampal 5-HT1A receptor gene expression by dexamethasone. Neuropsychopharmacology, 10: 215-222.
107. Watters JJ, Wilkinson CW és Dorsa DM (1996) Glucocorticoid regulation of vasopressin V1a receptors in rat forebrain. Brain Res Mol Brain Res, 38: 276-284.
108. Liberzon I, Chalmers DT, Mansour A, Lopez JF, Watson SJ és Young EA (1994) Glucocorticoid regulation of hippocampal oxytocin receptor binding. Brain Res, 650: 317-322.
109. Meijer OC és de Kloet ER (1994) Corticosterone suppresses the expression of 5-HT1A receptor mRNA in rat dentate gyrus. Eur J Pharmacol, 266: 255-261.
110. Zhong P és Ciaranello RD (1995) Transcriptional regulation of hippocampal 5-HT1a receptors by corticosteroid hormones. Brain Res Mol Brain Res, 29: 23-34.
111. Haller J (2014) The Glucocorticoid/Aggression Relationship in Animals and Humans: An Analysis Sensitive to Behavioral Characteristics, Glucocorticoid

Secretion Patterns, and Neural Mechanisms. Curr Top Behav Neurosci. doi: 10.1007/7854_2014_284

112. Datson NA, Morsink MC, Meijer OC és de Kloet ER (2008) Central corticosteroid actions: Search for gene targets. Eur J Pharmacol, 583: 272-289.
113. Nair SM, Karst H, Dumas T, Phillips R, Sapolsky RM, Rumpff-van Essen L, Maslam S, Lucassen PJ és Joëls M (2004) Gene expression profiles associated with survival of individual rat dentate cells after endogenous corticosteroid deprivation. Eur J Neurosci, 20: 3233-3243.
114. Stienstra CM, Van Der Graaf F, Bosma A, Karten YJ, Hesen W és Joëls M (1998) Synaptic transmission in the rat dentate gyrus after adrenalectomy. Neuroscience, 85: 1061-1071.
115. Joëls M, Karst H, Krugers HJ és Lucassen PJ (2007) Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. Front Neuroendocrinol, 28: 72-96.
116. Hayden-Hixson DM és Ferris CF (1991) Cortisol exerts site-, context- and dose-dependent effects on agonistic responding in hamsters. J Neuroendocrinol, 3: 613-622.
117. Schuurman T (1980) Hormonal correlates of agonistic behavior in adult male rats. Prog Brain Res, 53: 415-420.
118. Timmer M és Sandi C (2010) A role for glucocorticoids in the long-term establishment of a social hierarchy. Psychoneuroendocrinology, 35: 1543-1552.
119. Haller J, Horváth Z és Bakos N (2007) The effect of buspirone on normal and hypoarousal-driven abnormal aggression in rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 31: 27-31.
120. Halasz J, Zelena D, Toth M, Tulogdi A, Mikics E és Haller J (2009) Substance P neurotransmission and violent aggression: the role of tachykinin NK(1) receptors in the hypothalamic attack area. Eur J Pharmacol, 611: 35-43.
121. Lee V és Hoaken PN (2007) Cognition, emotion, and neurobiological development: mediating the relation between maltreatment and aggression. Child Maltreat, 12: 281-298.

122. Manly JT, Kim JE, Rogosch FA és Cicchetti D (2001) Dimensions of child maltreatment and children's adjustment: contributions of developmental timing and subtype. Dev Psychopathol, 13: 759-782.

123. Maxfield MG és Widom CS (1996) The cycle of violence. Revisited 6 years later. Arch Pediatr Adolesc Med, 150: 390-395.

124. Acarturk C, Smit F, de Graaf R, van Straten A, ten Have M és Cuijpers P (2009) Incidence of social phobia and identification of its risk indicators: a model for prevention. Acta Psychiatr Scand, 119: 62-70.

125. Johnson JG, Cohen P, Brown J, Smailes EM és Bernstein DP (1999) Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. Arch Gen Psychiatry, 56: 600-606.

126. Johnson JG, Smailes EM, Cohen P, Brown J és Bernstein DP (2000) Associations between four types of childhood neglect and personality disorder symptoms during adolescence and early adulthood: findings of a community-based longitudinal study. J Pers Disord, 14: 171-187.

127. Krischer MK és Sevecke K (2008) Early traumatization and psychopathy in female and male juvenile offenders. Int J Law Psychiatry, 31: 253-262.

128. Spinhoven P, Elzinga BM, Hovens JG, Roelofs K, Zitman FG, van Oppen P és Penninx BW (2010) The specificity of childhood adversities and negative life events across the life span to anxiety and depressive disorders. J Affect Disord, 126: 103-112.

129. Widom CS, Czaja SJ és Paris J (2009) A prospective investigation of borderline personality disorder in abused and neglected children followed up into adulthood. J Pers Disord, 23: 433-446.

130. De Bellis MD (2002) Developmental traumatology: a contributory mechanism for alcohol and substance use disorders. Psychoneuroendocrinology, 27: 155-170.

131. King S, Laplante D és Joober R (2005) Understanding putative risk factors for schizophrenia: retrospective and prospective studies. J Psychiatry Neurosci, 30: 342-348.

132. Pesonen AK, Räikkönen K, Feldt K, Heinonen K, Osmond C, Phillips DI, Barker DJ, Eriksson JG és Kajantie E (2010) Childhood separation experience

predicts HPA axis hormonal responses in late adulthood: a natural experiment of World War II. Psychoneuroendocrinology, 35: 758-767.

133. Gunnar MR, Morison SJ, Chisholm K és Schuder M (2001) Salivary cortisol levels in children adopted from romanian orphanages. Dev Psychopathol, 13: 611-628.

134. Tarullo AR és Gunnar MR (2006) Child maltreatment and the developing HPA axis. Horm Behav, 50: 632-639.

135. Canton J, Scott KM és Glue P (2012) Optimal treatment of social phobia: systematic review and meta-analysis. Neuropsychiatr Dis Treat, 8: 203-215.

136. Comai S, Tau M, Pavlovic Z és Gobbi G (2012) The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part 2: clinical studies using atypical antipsychotics, anticonvulsants, and lithium. J Clin Psychopharmacol, 32: 237-260.

137. Willutzki U, Teismann T és Schulte D (2012) Psychotherapy for social anxiety disorder: long-term effectiveness of resource-oriented cognitive-behavioral therapy and cognitive therapy in social anxiety disorder. J Clin Psychol, 68: 581-591.

138. Dishion TJ, McCord J és Poulin F (1999) When interventions harm. Peer groups and problem behavior. Am Psychol, 54: 755-764.

139. Weiss B, Caron A, Ball S, Tapp J, Johnson M és Weisz JR (2005) Iatrogenic effects of group treatment for antisocial youths. J Consult Clin Psychol, 73: 1036-1044.

140. Fone KC és Porkess MV (2008) Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents-relevance to developmental neuropsychiatric disorders. Neurosci Biobehav Rev, 32: 1087-1102.

141. Veenema AH (2009) Early life stress, the development of aggression and neuroendocrine and neurobiological correlates: what can we learn from animal models? Front Neuroendocrinol, 30: 497-518.

142. Kikusui T és Mori Y (2009) Behavioural and neurochemical consequences of early weaning in rodents. J Neuroendocrinol, 21: 427-431.

143. Day HD, Seay BM, Hale P és Hendricks D (1982) Early social deprivation and the ontogeny of unrestricted social behavior in the laboratory rat. Dev Psychobiol, 15: 47-59.
144. Potegal M és Einon D (1989) Aggressive behaviors in adult rats deprived of playfighting experience as juveniles. Dev Psychobiol, 22: 159-172.
145. Veenema AH (2012) Toward understanding how early-life social experiences alter oxytocin- and vasopressin-regulated social behaviors. Horm Behav, 61: 304-312.
146. Wongwitdecha N és Marsden CA (1996) Social isolation increases aggressive behaviour and alters the effects of diazepam in the rat social interaction test. Behav Brain Res, 75: 27-32.
147. Hol T, Van den Berg CL, Van Ree JM és Spruijt BM (1999) Isolation during the play period in infancy decreases adult social interactions in rats. Behav Brain Res, 100: 91-97.
148. Heidbreder CA, Weiss IC, Domeney AM, Pryce C, Homberg J, Hedou G, Feldon J, Moran MC és Nelson P (2000) Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. Neuroscience, 100: 749-768.
149. Weiss IC, Pryce CR, Jongen-Rêlo AL, Nanz-Bahr NI és Feldon J (2004) Effect of social isolation on stress-related behavioural and neuroendocrine state in the rat. Behav Brain Res, 152: 279-295.
150. Chugani HT, Behen ME, Muzik O, Juhász C, Nagy F és Chugani DC (2001) Local brain functional activity following early deprivation: a study of postinstitutionalized Romanian orphans. Neuroimage, 14: 1290-1301.
151. Goodman M, New A és Siever L (2004) Trauma, genes, and the neurobiology of personality disorders. Ann N Y Acad Sci, 1032: 104-116.
152. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP és Kim DM (2003) The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. Neurosci Biobehav Rev, 27: 33-44.
153. Cooke BM, Chowanadisai W és Breedlove SM (2000) Post-weaning social isolation of male rats reduces the volume of the medial amygdala and leads to deficits in adult sexual behavior. Behav Brain Res, 117: 107-113.

154. Albert DJ és Walsh ML (1982) Medial hypothalamic lesions in the rat enhance reactivity and mouse killing but not social aggression. Physiol Behav, 28: 791-795.
155. Albert DJ és Walsh ML (1982) The inhibitory modulation of agonistic behavior in the rat brain: a review. Neurosci Biobehav Rev, 6: 125-143.
156. Gregg TR és Siegel A (2001) Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 25: 91-140.
157. Lin D, Boyle MP, Dollar P, Lee H, Lein ES, Perona P és Anderson DJ (2011) Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. Nature, 470: 221-226.
158. Morgan JI, Cohen DR, Hempstead JL és Curran T (1987) Mapping patterns of c-fos expression in the central nervous system after seizure. Science, 237: 192-197.
159. Kovács KJ (2008) Measurement of immediate-early gene activation- c-fos and beyond. J Neuroendocrinol, 20: 665-672.
160. Kovács KJ (1998) Invited review c-Fos as a transcription factor: a stressful (re)view from a functional map. Neurochemistry International, 33: 287-297.
161. Sano K, Mayanagi Y, Sekino H, Ogashiwa M és Ishijima B (1970) Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. J Neurosurg, 33: 689-707.
162. Anderson SW, Bechara A, Damasio H, Tranel D és Damasio AR (1999) Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. Nat Neurosci, 2: 1032-1037.
163. Pardini M, Krueger F, Hodgkinson C, Raymont V, Ferrier C, Goldman D, Strenziok M, Guida S és Grafman J (2011) Prefrontal cortex lesions and MAO-A modulate aggression in penetrating traumatic brain injury. Neurology, 76: 1038-1045.
164. Bejjani BP, Houeto JL, Hariz M, Yelnik J, Mesnage V, Bonnet AM, Pidoux B, Dormont D, Cornu P és Agid Y (2002) Aggressive behavior induced by intraoperative stimulation in the triangle of Sano. Neurology, 59: 1425-1427.

165. Wahlund K és Kristiansson M (2009) Aggression, psychopathy and brain imaging - Review and future recommendations. Int J Law Psychiatry, 32: 266-271.
166. Anderson NE és Kiehl KA (2012) The psychopath magnetized: insights from brain imaging. Trends Cogn Sci, 16: 52-60.
167. Volkow ND, Tancredi LR, Grant C, Gillespie H, Valentine A, Mullani N, Wang GJ és Hollister L (1995) Brain glucose metabolism in violent psychiatric patients: a preliminary study. Psychiatry Res, 61: 243-253.
168. Ducharme S, Hudziak JJ, Botteron KN, Ganjavi H, Lepage C, Collins DL, Albaugh MD, Evans AC, Karama S és Group BDC (2011) Right anterior cingulate cortical thickness and bilateral striatal volume correlate with child behavior checklist aggressive behavior scores in healthy children. Biol Psychiatry, 70: 283-290.
169. Siegel A, Bhatt S, Bhatt R és Zalcman SS (2007) The neurobiological bases for development of pharmacological treatments of aggressive disorders. Curr Neuropharmacol, 5: 135-147.
170. Demski LS (1973) Feeding and aggressive behavior evoked by hypothalamic stimulation in a cichlid fish. Comp Biochem Physiol A Comp Physiol, 44: 685-692.
171. Sugerman RA és Demski LS (1978) Agonistic behavior elicited by electrical stimulation of the brain in western collared lizards, Crotaphytus collaris. Brain Behav Evol, 15: 446-469.
172. Putkonen PT (1966) Attack elicited by forebrain and hypothalamic stimulation in the chicken. Experientia, 22: 405-407.
173. Romaniuk A (1965) Representation of aggression and flight reactions in the hypothalamus of the cat. Acta Biol Exp (Warsz), 25: 177-186.
174. Lipp HP (1978) Aggression and flight behaviour of the marmoset monkey Callithrix jacchus: an ethogram for brain stimulation studies. Brain Behav Evol, 15: 241-259.
175. Vergnes M és Karli P (1970) [Elicitation of aggressive behavior by electric stimulation of the medial hypothalamus in the rat]. Physiol Behav, 5: 1427-1430.

176. Kruk MR, van der Poel AM és de Vos-Frerichs TP (1979) The induction of aggressive behaviour by electrical stimulation in the hypothalamus of male rats. Behaviour, 70: 292-322.
177. Kruk MR (1991) Ethology and pharmacology of hypothalamic aggression in the rat. Neurosci Biobehav Rev, 15: 527-538.
178. Lammers JH, Kruk MR, Meelis W és van der Poel AM (1988) Hypothalamic substrates for brain stimulation-induced attack, teeth-chattering and social grooming in the rat. Brain Res, 449: 311-327.
179. Franzini A, Marras C, Ferroli P, Bugiani O és Broggi G (2005) Stimulation of the posterior hypothalamus for medically intractable impulsive and violent behavior. Stereotact Funct Neurosurg, 83: 63-66.
180. Hernando V, Pastor J, Pedrosa M, Peña E és Sola RG (2008) Low-frequency bilateral hypothalamic stimulation for treatment of drug-resistant aggressiveness in a young man with mental retardation. Stereotact Funct Neurosurg, 86: 219-223.
181. Ramamurthi B (1988) Stereotactic operation in behaviour disorders. Amygdalotomy and hypothalamotomy. Acta Neurochir Suppl (Wien), 44: 152-157.
182. Toth M, Fuzesi T, Halasz J, Tulogdi A és Haller J (2010) Neural inputs of the hypothalamic "aggression area" in the rat. Behav Brain Res, 215: 7-20.
183. Roeling TA, Veening JG, Kruk MR, Peters JP, Vermelis ME és Nieuwenhuys R (1994) Efferent connections of the hypothalamic "aggression area" in the rat. Neuroscience, 59: 1001-1024.
184. Bandler R és Shipley MT (1994) Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? Trends Neurosci, 17: 379-389.
185. Behbehani MM (1995) Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. Prog Neurobiol, 46: 575-605.
186. Salzman CD és Fusi S (2010) Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. Annu Rev Neurosci, 33: 173-202.

187. Brutus M, Shaikh MB, Edinger H és Siegel A (1986) Effects of experimental temporal lobe seizures upon hypothalamically elicited aggressive behavior in the cat. Brain Res, 366: 53-63.

188. Albert DJ, Walsh ML és Jonik RH (1993) Aggression in humans: what is its biological foundation? Neurosci Biobehav Rev, 17: 405-425.

189. Narabayashi H, Nagao T, Saito Y, Yoshida M és Nagahata M (1963) Stereotaxic amygdalotomy for behavior disorders. Arch Neurol, 9: 1-16.

190. Mpakopoulou M, Gatos H, Brotis A, Paterakis KN és Fountas KN (2008) Stereotactic amygdalotomy in the management of severe aggressive behavioral disorders. Neurosurg Focus, 25: E6.

191. Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarski P, Gore JC, Olson IR, McGlashan TH és Wexler BE (2003) Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. Biol Psychiatry, 54: 1284-1293.

192. Schmahl CG, Elzinga BM, Ebner UW, Simms T, Sanislow C, Vermetten E, McGlashan TH és Bremner JD (2004) Psychophysiological reactivity to traumatic and abandonment scripts in borderline personality and posttraumatic stress disorders: a preliminary report. Psychiatry Res, 126: 33-42.

193. Crowe SL és Blair RJ (2008) The development of antisocial behavior: what can we learn from functional neuroimaging studies? Dev Psychopathol, 20: 1145-1159.

194. Kiehl KA, Smith AM, Hare RD, Mendrek A, Forster BB, Brink J és Liddle PF (2001) Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. Biol Psychiatry, 50: 677-684.

195. Jones AP, Laurens KR, Herba CM, Barker GJ és Viding E (2009) Amygdala hypoactivity to fearful faces in boys with conduct problems and callous-unemotional traits. Am J Psychiatry, 166: 95-102.

196. Raine A, Buchsbaum M és LaCasse L (1997) Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography. Biol Psychiatry, 42: 495-508.

197. van Elst LT, Woermann FG, Lemieux L, Thompson PJ és Trimble MR (2000) Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study of the amygdala. Brain, 123 (Pt 2): 234-243.
198. Schmahl CG, Vermetten E, Elzinga BM és Douglas Bremner J (2003) Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. Psychiatry Res, 122: 193-198.
199. LeDoux JE (2000) Emotion circuits in the brain. Annu Rev Neurosci, 23: 155-184.
200. Gopal A, Clark E, Allgair A, D'Amato C, Furman M, Gansler DA és Fulwiler C (2013) Dorsal/ventral parcellation of the amygdala: relevance to impulsivity and aggression. Psychiatry Res, 211: 24-30.
201. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM és Damasio AR (1994) The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. Science, 264: 1102-1105.
202. Grafman J, Schwab K, Warden D, Pridgen A, Brown HR és Salazar AM (1996) Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. Neurology, 46: 1231-1238.
203. Anderson SW, Barrash J, Bechara A és Tranel D (2006) Impairments of emotion and real-world complex behavior following childhood- or adult-onset damage to ventromedial prefrontal cortex. J Int Neuropsychol Soc, 12: 224-235.
204. Yang Y és Raine A (2009) Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis. Psychiatry Res, 174: 81-88.
205. Raine A, Meloy JR, Bihrle S, Stoddard J, LaCasse L és Buchsbaum MS (1998) Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murderers. Behav Sci Law, 16: 319-332.
206. Blair RJ (2004) The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. Brain Cogn, 55: 198-208.
207. Dodge KA és Rabiner DL (2004) Returning to roots: on social information processing and moral development. Child Dev, 75: 1003-1008.

208. Dodge KA (2006) Translational science in action: hostile attributional style and the development of aggressive behavior problems. Dev Psychopathol, 18: 791-814.
209. Decety J, Michalska KJ, Akitsuki Y és Lahey BB (2009) Atypical empathic responses in adolescents with aggressive conduct disorder: a functional MRI investigation. Biol Psychol, 80: 203-211.
210. Craig MC, Catani M, Deeley Q, Latham R, Daly E, Kanaan R, Picchioni M, McGuire PK, Fahy T és Murphy DG (2009) Altered connections on the road to psychopathy. Mol Psychiatry, 14: 946-953, 907.
211. de Bruin JP, van Oyen HG és Van de Poll N (1983) Behavioural changes following lesions of the orbital prefrontal cortex in male rats. Behav Brain Res, 10: 209-232.
212. Nelson RJ és Chiavegatto S (2001) Molecular basis of aggression. Trends Neurosci, 24: 713-719.
213. Giacalone E, Tansella M, Valzelli L és Garattini S (1968) Brain serotonin metabolism in isolated aggressive mice. Biochem Pharmacol, 17: 1315-1327.
214. Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, Goyer PF és Major LF (1979) Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. Psychiatry Res, 1: 131-139.
215. Duke AA, Bègue L, Bell R és Eisenlohr-Moul T (2013) Revisiting the serotonin-aggression relation in humans: A meta-analysis. Psychol Bull, 139: 1148-1172.
216. Corrigan PW, Yudofsky SC és Silver JM (1993) Pharmacological and behavioral treatments for aggressive psychiatric inpatients. Hosp Community Psychiatry, 44: 125-133.
217. Gil M, Nguyen NT, McDonald M és Albers HE (2013) Social reward: interactions with social status, social communication, aggression, and associated neural activation in the ventral tegmental area. Eur J Neurosci, 38: 2308-2318.
218. Schnurr R (1972) Localization of the septal rage syndrome in Long-Evans rats. J Comp Physiol Psychol, 81: 291-296.
219. Wasman M és Flynn JP (1962) Directed attack elicited from hypothalamus. Arch Neurol, 6: 220-227.

220. Cheu JW és Siegel A (1998) GABA receptor mediated suppression of defensive rage behavior elicited from the medial hypothalamus of the cat: role of the lateral hypothalamus. Brain Res, 783: 293-304.
221. Han Y, Shaikh MB és Siegel A (1996) Medial amygdaloid suppression of predatory attack behavior in the cat: II. Role of a GABAergic pathway from the medial to the lateral hypothalamus. Brain Res, 716: 72-83.
222. Block CH, Siegel A és Edinger H (1980) Effects of amygdaloid stimulation upon trigeminal sensory fields of the lip that are established during hypothalamically-elicited quiet biting attack in the cat. Brain Res, 197: 39-55.
223. Shaikh MB, Brutus M, Siegel HE és Siegel A (1986) Regulation of feline aggression by the bed nucleus of stria terminalis. Brain Res Bull, 16: 179-182.
224. Karli P (1956) The Norway Rat's Killing Response To the White Mouse : an Experimental Analysis 1). Behaviour, 10: 81-102.
225. Albert DJ, Walsh ML, Siemens Y és Louie H (1986) Spontaneous mouse killing rats: gentling and food deprivation result in killing behavior almost identical to that of rats with medial hypothalamic lesions. Physiol Behav, 36: 1197-1199.
226. O'Boyle M (1974) Rats and mice together: the predatory nature of the rat's mouse-killing response. Psychol Bull, 81: 261-269.
227. Albert DJ, Walsh ML, White R és Longley W (1984) A comparison of prey eating by spontaneous mouse killing rats and rats with lateral septal, medial accumbens, or medial hypothalamic lesions. Physiol Behav, 33: 517-523.
228. Bandler RJ (1970) Cholinergic synapses in the lateral hypothalamus for the control of predatory aggression in the rat. Brain Res, 20: 409-424.
229. Woodworth CH (1971) Attack elicited in rats by electrical stimulation of the lateral hypothalamus. Physiol Behav, 6: 345-353.
230. Albert DJ, Nanji N, Brayley KN és Madryga FJ (1979) Hyperreactivity as well as mouse killing is induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus in the rat. Behav Neural Biol, 27: 59-71.
231. Smith DE, King MB és Hoebel BG (1970) Lateral hypothalamic control of killing: evidence for a cholinoceptive mechanism. Science, 167: 900-901.

232. Yoburn BC, Glusman M, Potegal M és Skaredoff L (1981) Facilitation of muricide in rats by cholinergic stimulation of the lateral hypothalamus. Pharmacol Biochem Behav, 15: 747-753.
233. Albert DJ, Brayley KN és Milner J (1978) Killing of mice by rats: suppression by medial hypothalamic stimulation. Physiol Behav, 21: 667-670.
234. Albert DJ és Brayley KN (1979) Mouse killing and hyperreactivity following lesions of the medial hypothalamus, the lateral septum, the bed nucleus of the stria terminalis, or the region ventral to the anterior septum. Physiol Behav, 23: 439-443.
235. Albert DJ, Walsh ML és Longley W (1985) Medial hypothalamic and medial accumbens lesions which induce mouse killing enhance biting and attacks on inanimate objects. Physiol Behav, 35: 523-527.
236. Koolhaas JM (1978) Hypothalamically induced intraspecific aggressive behaviour in the rat. Exp Brain Res, 32: 365-375.
237. Eclancher F, Schmitt P és Karli P (1975) [Effects of early amygdaloid lesions on the initiation of interspecies aggression in the rat(author's transl)]. Physiol Behav, 14: 277-283.
238. Alberts JR (2007) Huddling by rat pups: ontogeny of individual and group behavior. Dev Psychobiol, 49: 22-32.
239. Batchelder P, Kinney RO, Demlow L és Lynch CB (1983) Effects of temperature and social interactions on huddling behavior in Mus musculus. Physiol Behav, 31: 97-102.
240. Takahashi H (1997) Huddling relationships in night sleeping groups among wild Japanese macaques in Kinkazan Island during winter. Primates, 38: 57-68.
241. Gomez-Sanchez C, Milewich L és Holland OB (1977) Radioiodinated derivatives for steroid radioimmunoassay. Application to the radioimmunoassay of cortisol. J Lab Clin Med, 89: 902-909.
242. Paxinos G és Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, San Diego, 1998.
243. Harlow HF, Dodsworth RO és Harlow MK (1965) Total social isolation in monkeys. Proc Natl Acad Sci U S A, 54: 90-97.

244. Pryce CR, Rüedi-Bettschen D, Dettling AC, Weston A, Russig H, Ferger B és Feldon J (2005) Long-term effects of early-life environmental manipulations in rodents and primates: Potential animal models in depression research. Neurosci Biobehav Rev, 29: 649-674.

245. Sachser N, Lick C és Stanzel K (1994) The environment, hormones, and aggressive behaviour: a 5-year-study in guinea pigs. Psychoneuroendocrinology, 19: 697-707.

246. Ho YJ, Chen KH, Tai MY és Tsai YF (2004) MK-801 suppresses muricidal behavior but not locomotion in olfactory bulbectomized rats: involvement of NMDA receptors. Pharmacol Biochem Behav, 77: 641-646.

247. Tadano T, Abe Y, Morikawa Y, Asao T, Hozumi M, Takahashi N, Tan-no K és Kisara K (1997) Involvement of dopaminergic neurons in mouse-killing aggression in rats. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 19: 527-531.

248. Ueda S, Isizuya-Oka A, Nishimura A, Takeuchi Y és Yoshimoto K (1999) Hypothalamic aggression area under serotonergic control in mouse-killing behaviour of rats. Int J Neuropsychopharmacol, 2: 255-261.

249. Stanley BG, Urstadt KR, Charles JR és Kee T (2011) Glutamate and GABA in lateral hypothalamic mechanisms controlling food intake. Physiol Behav, 104: 40-46.

250. Serra M, Pisu MG, Floris I és Biggio G (2005) Social isolation-induced changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. Stress, 8: 259-264.

251. Gentsch C, Lichtsteiner M és Feer H (1981) Locomotor activity, defecation score and corticosterone levels during an openfield exposure: a comparison among individually and group-housed rats, and genetically selected rat lines. Physiol Behav, 27: 183-186.

252. Sánchez MM, Aguado F, Sánchez-Toscano F és Saphier D (1998) Neuroendocrine and immunocytochemical demonstrations of decreased hypothalamo-pituitary-adrenal axis responsiveness to restraint stress after long-term social isolation. Endocrinology, 139: 579-587.

253. Schrijver NC, Bahr NI, Weiss IC és Würbel H (2002) Dissociable effects of isolation rearing and environmental enrichment on exploration, spatial learning and HPA activity in adult rats. Pharmacol Biochem Behav, 73: 209-224.

254. Sánchez MM, Aguado F, Sánchez-Toscano F és Saphier D (1995) Effects of prolonged social isolation on responses of neurons in the bed nucleus of the stria terminalis, preoptic area, and hypothalamic paraventricular nucleus to stimulation of the medial amygdala. Psychoneuroendocrinology, 20: 525-541.

255. Martin RE, Sackett GP, Gunderson VM és Goodlin-Jones BL (1988) Auditory evoked heart rate responses in pigtailed macaques (Macaca nemestrina) raised in isolation. Dev Psychobiol, 21: 251-260.

256. Domeney A és Feldon J (1998) The disruption of prepulse inhibition by social isolation in the Wistar rat: how robust is the effect? Pharmacol Biochem Behav, 59: 883-890.

257. Gentsch C, Lichtsteiner M, Frischknecht HR, Feer H és Siegfried B (1988) Isolation-induced locomotor hyperactivity and hypoalgesia in rats are prevented by handling and reversed by resocialization. Physiol Behav, 43: 13-16.

258. Gentsch C, Lichtsteiner M és Feer H (1982) Behavioural comparisons between individually- and group-housed male rats: effects of novel environments and diurnal rhythm. Behav Brain Res, 6: 93-100.

259. Varty GB, Paulus MP, Braff DL és Geyer MA (2000) Environmental enrichment and isolation rearing in the rat: effects on locomotor behavior and startle response plasticity. Biol Psychiatry, 47: 864-873.

260. Weiss IC, Feldon J és Domeney AM (1999) Isolation rearing-induced disruption of prepulse inhibition: further evidence for fragility of the response. Behav Pharmacol, 10: 139-149.

261. Fries AB, Shirtcliff EA és Pollak SD (2008) Neuroendocrine dysregulation following early social deprivation in children. Dev Psychobiol, 50: 588-599.

262. Heinrichs M, Baumgartner T, Kirschbaum C és Ehlert U (2003) Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. Biol Psychiatry, 54: 1389-1398.

263. Marsman R, Swinkels SH, Rosmalen JG, Oldehinkel AJ, Ormel J és Buitelaar JK (2008) HPA-axis activity and externalizing behavior problems in early adolescents from the general population: the role of comorbidity and gender The TRAILS study. Psychoneuroendocrinology, 33: 789-798.

264. Shirtcliff EA és Essex MJ (2008) Concurrent and longitudinal associations of basal and diurnal cortisol with mental health symptoms in early adolescence. Dev Psychobiol, 50: 690-703.
265. Suls J és Wan CK (1993) The relationship between trait hostility and cardiovascular reactivity: a quantitative review and analysis. Psychophysiology, 30: 615-626.
266. Reimers M, Schwarzenberger F és Preuschoft S (2007) Rehabilitation of research chimpanzees: stress and coping after long-term isolation. Horm Behav, 51: 428-435.
267. Harlow HF és Suomi SJ (1971) Social recovery by isolation-reared monkeys. Proc Natl Acad Sci U S A, 68: 1534-1538.
268. Kalcher E, Franz C, Crailsheim K és Preuschoft S (2008) Differential onset of infantile deprivation produces distinctive long-term effects in adult ex-laboratory chimpanzees (Pan troglodytes). Dev Psychobiol, 50: 777-788.
269. Möller M, Du Preez JL, Emsley R és Harvey BH (2011) Isolation rearing-induced deficits in sensorimotor gating and social interaction in rats are related to cortico-striatal oxidative stress, and reversed by sub-chronic clozapine administration. Eur Neuropsychopharmacol, 21: 471-483.
270. Kalcher-Sommersguter E, Preuschoft S, Crailsheim K és Franz C (2011) Social competence of adult chimpanzees (Pan troglodytes) with severe deprivation history: I. An individual approach. Dev Psychol, 47: 77-90.
271. Meng Q, Li N, Han X, Shao F és Wang W (2010) Peri-adolescence isolation rearing alters social behavior and nociception in rats. Neurosci Lett, 480: 25-29.
272. McCord J (1983) A forty year perspective on effects of child abuse and neglect. Child Abuse Negl, 7: 265-270.
273. Bruce LC, Heimberg RG, Blanco C, Schneier FR és Liebowitz MR (2012) Childhood maltreatment and social anxiety disorder: implications for symptom severity and response to pharmacotherapy. Depress Anxiety, 29: 131-138.
274. Lochner C, Seedat S, Allgulander C, Kidd M, Stein D és Gerdner A (2010) Childhood trauma in adults with social anxiety disorder and panic disorder: a cross-national study. Afr J Psychiatry (Johannesbg), 13: 376-381.

275. Schvarcz JR, Driollet R, Rios E és Betti O (1972) Stereotactic hypothalamotomy for behaviour disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 35: 356-359.
276. Sano K és Mayanagi Y (1988) Posteromedial hypothalamotomy in the treatment of violent, aggressive behaviour. Acta Neurochir Suppl (Wien), 44: 145-151.
277. Egger MD és Flynn JP (1962) Amygdaloid suppression of hypothalamically elicited attack behavior. Science, 136: 43-44.
278. Adamec RE (1976) Hypothalamic and extrahypothalamic substrates of predatory attack. Suppression and the influence of hunger. Brain Res, 106: 57-69.
279. Knyshevski I, Connor DF, Harrison RJ, Ricci LA és Melloni RH (2005) Persistent activation of select forebrain regions in aggressive, adolescent cocaine-treated hamsters. Behav Brain Res, 159: 277-286.
280. D'Anna KL és Gammie SC (2009) Activation of corticotropin-releasing factor receptor 2 in lateral septum negatively regulates maternal defense. Behav Neurosci, 123: 356-368.
281. Duncan GE, Inada K, Farrington JS, Koller BH és Moy SS (2009) Neural activation deficits in a mouse genetic model of NMDA receptor hypofunction in tests of social aggression and swim stress. Brain Res, 1265: 186-195.
282. Shaikh MB, Barrett JA és Siegel A (1987) The pathways mediating affective defense and quiet biting attack behavior from the midbrain central gray of the cat: an autoradiographic study. Brain Res, 437: 9-25.
283. Bzdok D, Laird AR, Zilles K, Fox PT és Eickhoff SB (2013) An investigation of the structural, connectional, and functional subspecialization in the human amygdala. Hum Brain Mapp, 34: 3247-3266.
284. Price JL, Russchen FT és Amaral DG. The limbic region. II: The amygdaloid complex. In: Björklund A, Hökfelt T és Swanson LW. (szerk.), Handbook of Chemical Neuroanatomy. Elsevier, Amsterdam, 1987: 279–388.
285. Siegel A és Edinger HM (1983) Role of the limbic system in hypothalamically elicited attack behavior. Neurosci Biobehav Rev, 7: 395-407.
286. Comoli E, Ribeiro-Barbosa ER, Negrão N, Goto M és Canteras NS (2005) Functional mapping of the prosencephalic systems involved in organizing predatory behavior in rats. Neuroscience, 130: 1055-1067.

287. Rizvi TA, Ennis M, Behbehani MM és Shipley MT (1991) Connections between the central nucleus of the amygdala and the midbrain periaqueductal gray: topography and reciprocity. J Comp Neurol, 303: 121-131.

288. Petrovich GD, Canteras NS és Swanson LW (2001) Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. Brain Res Brain Res Rev, 38: 247-289.

289. Healy B és Peck J (1997) Bradycardia induced from stimulation of the left versus right central nucleus of the amygdala. Epilepsy Res, 28: 101-104.

290. Roder S, Rosas-Arellano MP és Ciriello J (1999) Effect of noradrenergic inputs on the cardiovascular depressor responses to stimulation of central nucleus of the amygdala. Brain Res, 818: 531-535.

291. Paredes J, Winters RW, Schneiderman N és McCabe PM (2000) Afferents to the central nucleus of the amygdala and functional subdivisions of the periaqueductal gray: neuroanatomical substrates for affective behavior. Brain Res, 887: 157-173.

292. Oka T, Tsumori T, Yokota S és Yasui Y (2008) Neuroanatomical and neurochemical organization of projections from the central amygdaloid nucleus to the nucleus retroambiguus via the periaqueductal gray in the rat. Neurosci Res, 62: 286-298.

293. Egger MD és Flynn JP (1963) Effects of Electrical Stimulation of the Amygdala on Hypothalamically Elicited Attack Behavior in Cats. J Neurophysiol, 26: 705-720.

294. Jacobs C, Van Den Broeck W és Simoens P (2006) Increased volume and neuronal number of the basolateral nuclear group of the amygdaloid body in aggressive dogs. Behav Brain Res, 170: 119-125.

295. Levinson DM, Reeves DL és Buchanan DR (1980) Reductions in aggression and dominance status in guinea pigs following bilateral lesions in the basolateral amygdala or lateral septum. Physiol Behav, 25: 963-971.

296. McGregor A és Herbert J (1992) Differential effects of excitotoxic basolateral and corticomedial lesions of the amygdala on the behavioural and endocrine responses to either sexual or aggression-promoting stimuli in the male rat. Brain Res, 574: 9-20.

297. Alheid GF (2003) Extended amygdala and basal forebrain. Ann N Y Acad Sci, 985: 185-205.

298. Shammah-Lagnado SJ, Alheid GF és Heimer L (1999) Afferent connections of the interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure and adjacent amygdalostriatal transition area in the rat. Neuroscience, 94: 1097-1123.

299. Shammah-Lagnado SJ, Alheid GF és Heimer L (2001) Striatal and central extended amygdala parts of the interstitial nucleus of the posterior limb of the anterior commissure: Evidence from tract-tracing techniques in the rat. The Journal of Comparative Neurology, 439: 104-126.

300. Dong HW, Petrovich GD és Swanson LW (2001) Topography of projections from amygdala to bed nuclei of the stria terminalis. Brain Research Reviews, 38: 192-246.

301. McDonald AJ, Shammah-Lagnado SJ, Shi C és Davis M (1999) Cortical Afferents to the Extended Amygdala. Annals of the New York Academy of Sciences, 877: 309-338.

302. Hale MW, Bouwknecht JA, Spiga F, Shekhar A és Lowry CA (2006) Exposure to high- and low-light conditions in an open-field test of anxiety increases c-Fos expression in specific subdivisions of the rat basolateral amygdaloid complex. Brain Research Bulletin, 71: 174-182.

303. Dalley JW, Cardinal RN és Robbins TW (2004) Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. Neurosci Biobehav Rev, 28: 771-784.

304. Harmon-Jones E és Sigelman J (2001) State anger and prefrontal brain activity: evidence that insult-related relative left-prefrontal activation is associated with experienced anger and aggression. J Pers Soc Psychol, 80: 797-803.

305. Ferris CF, Stolberg T, Kulkarni P, Murugavel M, Blanchard R, Blanchard DC, Febo M, Brevard M és Simon NG (2008) Imaging the neural circuitry and chemical control of aggressive motivation. BMC Neurosci, 9: 111.

306. King JA, Blair RJ, Mitchell DG, Dolan RJ és Burgess N (2006) Doing the right thing: a common neural circuit for appropriate violent or compassionate behavior. Neuroimage, 30: 1069-1076.

307. Kruk MR, Westphal KG, Van Erp AM, van Asperen J, Cave BJ, Slater E, de Koning J és Haller J (1998) The hypothalamus: cross-roads of endocrine and behavioural regulation in grooming and aggression. Neurosci Biobehav Rev, 23: 163-177.

308. Couppis MH és Kennedy CH (2008) The rewarding effect of aggression is reduced by nucleus accumbens dopamine receptor antagonism in mice. Psychopharmacology (Berl), 197: 449-456.

12 A szerző publikációinak jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. **Tulogdi Á,** Tóth M, Halász J, Mikics É, Füzesi T és Haller J (2010) Brain mechanisms involved in predatory aggression are activated in a laboratory model of violent intra-specific aggression. Eur J Neurosci, 32: 1744-1753. **IF: 3,658**
2. Tóth M, Mikics É, **Tulogdi Á,** Aliczki M és Haller J (2011) Post-weaning social isolation induces abnormal forms of aggression in conjunction with increased glucocorticoid and autonomic stress responses. Horm Behav, 60: 28-36. **IF: 3,865**
3. Tóth M, **Tulogdi Á,** Biró L, Sörös P, Mikics É és Haller J (2012) The neural background of hyper-emotional aggression induced by post-weaning social isolation. Behav Brain Res, 233: 120-129. **IF: 3,327**
4. **Tulogdi Á,** Tóth M, Barsvári B, Biró L, Mikics É és Haller J (2014) Effects of resocialization on post-weaning social isolation-induced abnormal aggression and social deficits in rats. Dev Psychobiol, 56: 49-57. **IF: 2,595**
5. **Tulogdi Á,** Biró L, Tóth M, Barsvári B, Stankovic M és Haller J. The neural background of spontaneous mouse-killing behavior in rats - a c-Fos study. **Kézirat.**

A szerző egyéb közleményei

6. Halász J, Zelena D, Tóth M, **Tulogdi Á,** Mikics É és Haller J (2009) Substance P neurotransmission and violent aggression: the role of tachykinin NK(1) receptors in the hypothalamic attack area. Eur J Pharmacol, 611: 35-43. **IF: 2,585**
7. Tóth M, Füzesi T, Halász J, **Tulogdi Á** és Haller J (2010) Neural inputs of the hypothalamic "aggression area" in the rat. Behav Brain Res, 215: 7-20. **IF: 3,393**
8. **Tulogdi Á,** Sörös P, Tóth M, Nagy R, Biró L, Aliczki M, Klausz B, Mikics É és Haller J (2012) Temporal changes in c-Fos activation patterns induced by conditioned fear. Brain Res Bull, 88: 359-370. **IF: 2,935**
9. Aliczki M, Balogh Z, **Tulogdi Á** és Haller J (2012) The temporal dynamics of the effects of monoacylglycerol lipase blockade on locomotion, anxiety, and body temperature. Behav Pharmacol, 23: 348-357. **IF: 2,301**
10. Klausz B, Haller J, **Tulogdi Á,** Zelena D. Genetic and Epigenetic Determinants of Aggression. In: Minárovits, J és Niller, HH (szerk.), Patho-Epigenetics of Disease. Springer, New York, USA, 2012: 227-280. **Könyvfejezet**

DOI:10.14753/SE.2014.1780

13 Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálával tartozom témavezetőmnek, Dr. Haller Józsefnek, aki időt és energiát soha nem kímélve, szakmai és emberi támogatásával mindvégig segítette doktori munkámat. Mindez nagyban hozzásegített tudományos gondolkodásmódom fejlesztéséhez.

Hálával tartozom közvetlen munkatársaimnak, Dr. Mikics Évának, Dr. Tóth Máténak, Barsvári Beátának és Biró Lászlónak, és minden szerzőtársamnak, akiktől nemcsak rengeteg elméleti és gyakorlati segítséget, baráti támogatást kaptam, de az ő munkájuk nélkül ezek az eredmények meg sem születhettek volna. Köszönöm Dr. Aliczki Manónak és a Magatartás Neurobiológiai Osztály többi munkatársának, hallgatójának, hogy a kutatócsoportban baráti légkörben, jó hangulatban, termékenyen dolgozhattunk együtt.

Köszönöm továbbá a Magyar Tudományos Akadémia Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet többi munkatársának, hogy szükség esetén mindig a segítségemre voltak.

Köszönöm a Semmelweis Egyetem Doktori Titkárság munkatársainak odaadó munkáját, amellyel a doktori képzést szervezik, és bármilyen adminisztratív kérdés esetén készségesen rendelkezésére álltak.

A nyelvhelyesség és a helyesírás ellenőrzését köszönöm Gulyás Teréziának.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm feleségemnek, szüleimnek, testvéreimnek, rokonaimnak és barátaimnak, hogy szeretetük és biztatásuk végigkísért doktori munkám és e disszertáció elkészítése során.