A korai szociális zavarok és glukokortikoid hipofunkció által indukált kóros agresszivitás hátterében álló mechanizmusok

Doktori tézisek

Tóth Máté

Semmelweis Egyetem
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola

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

Hivatalos bírálók: Dr. Lévay György tudományos tanácsadó, Ph.D.
Dr. Timár Júlia egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Halász Béla, Ph.D., D.Sc., MTA tagja
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Nagy György egyetemi tanár, Ph.D., D.Sc.
Dr. Bárdos György egyetemi docens, Ph.D.

Budapest
2010

BEVEZETÉS

Több pszichiátriai kórkép esetében jelentős problémát okoz az abnormális módon megnyilvánuló agresszivitás. A pszichiátriai tapasztalatok arra utalnak, hogy a szimpatikus idegrendszer, valamint a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely (HPA-axis) megváltozott működése szorosan kapcsolódik az agresszivitás minőségi eltéréseihez és mind hipofunkciója, mind hiperfunkciója jellegzetes magatartási változásokat indukál (hidegvérű-instrumentális, illetve impulzív-hosztilis agresszió). Mivel a patológiás agresszióformák kialakulásában kauzális szerepük egyre inkább feltételezhető, klasszifikációjuk egyik alapját adják manapság. Ennek megfelelően vizsgálataink során ezen két jellegzetes agresszióforma modellezésére és a mögöttes neurális mechanizmusok karakterizálására törekedtünk.

Az alacsony stresszreaktivitással jellemezhető instrumentális forma - melynek patológiás szélsőségét képviseli az antiszociális személyiségzavarhoz társuló violencia - központi eleme a tartósan alacsony glukokortikoid szint. Ennek megfelelően ha tartós glukokortikoid hiányt indukálunk hím patkányokban, azok több karakteres tünetét mutatják ezen kórformáknak, rámutatva a glukokortikoidok kauzális szerepére. Ezen állatok - a humán esetekhez hasonlóan - zavart szociális magatartást, s a helyzetnek nem adekvát, eltúlzott agresszióformát mutatnak. Ezen modellben vizsgáltuk az agresszióban releváns agyrégiók strukturális és funkcionális változásait, különös tekintettel az abnormális magatartásformákat kísérő neuronális aktivitásmintázatokra, valamint a kardinális neurotranszmitter rendszerek változásaira.

A magas stresszreaktivitással jellemezhető patológiás agressziótípus kialakulásában általában szerepet kap valamilyen traumatikus élmény, mely sok esetben a korai szociális környezethez köthető. Ennek megfelelően ezen időszak szocializációjának zavarát vizsgáltuk fiatal kortól szociális deprivációban felnövő hím patkányok esetében. Ez a korai szociális „elhanyagolás” jellegzetes magatartási és fiziológiás változásokat indukál, mely vizsgálati modellt biztosít a fent említett humán zavarok etiológiájának és neurális hátterének vizsgálatára. E modellben ugyancsak vizsgáltuk a neuronális aktivitást, valamint annak különbségeit a fent említett instrumentális formához viszonyítva.

CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataink során a következő kérdésekre kerestük a választ:

I. Glukokortikoid hipofunkcióhoz társuló abnormális agresszivitás

1. Hogyan változik a szerotonerg rendszer aktivitása a glukokortikoid hipofunkcióhoz társuló kóros agresszióforma során?

Humán tapasztalat szerint az alacsony kortizol szinttel járó hidegvérű agresszióformákban szerotonerg deficit jelentkezik, azonban ennek oka neuronális szinten kevéssé tisztázott.

2. Miként módosul a prefrontális kéreg szerepe glukokortikoid hipofunkcióban?

Instrumentális agresszióformák jellegzetes prefrontális deficittel jellemezhetők (térfogat- és aktivitás csökkenése), azonban mindezek neuronális és hálózatszinten nem ismert változásokat takarnak.

3. Milyen szerepe van a substance-P rendszernek a glukokortikoid hipofunkcióhoz társuló kóros agresszió kialakításában?

A substance-P neurotranszmitter és fő receptorának (NK1) expressziója nagyban átfedést mutat az agresszióban releváns régiókkal és macskában ismert agresszivitást facilitáló szerepe is. Az abnormális agresszióformákban betöltött szerepe nem ismert.

II. Szociális depriváció indukálta abnormális agresszivitás

1. Hogyan befolyásolja a korai szociális depriváció a felnőttkori agresszív magatartást?

A szociális depriváció indukálta magatartásváltozásra utal több tanulmány is, azonban agresszivitásra kifejtett hatása kevéssé ismert, minőségi jellemzése nem történt meg.

2. Miként befolyásolja a korai szociális depriváció a felnőttkori stresszreaktivitást a vegetatív és glukokortikoid változók tekintetében?

A korai szociális zavaroknak erőteljes hatása van a HPA tengely későbbi aktivitására és a zavar (trauma) típusától függően magas, illetve alacsony stresszválaszt is indukálhat. A szociális deprivációs modell esetében kevéssé ismert a stresszrendszer (HPA-tengely és szimpatikus idegrendszer) szociális kihívásra adott érzékenysége.

3. Milyen neuronális aktivitás jellemzi a deprivált állatokat agresszív interakció során?

A fiatalkori szociális depriváció indukálta szociális zavarok neuronális háttere kevéssé ismert, különös tekintettel az agresszióban releváns területek változásaira.

MÓDSZEREK

Állatok és tartási körülmények

A kísérletek során vizsgált állatok minden esetben hím Wistar patkányok voltak (Charles River). Az anyától való elválasztás 19-21 napos korban történt, mely a szociális depriváció kezdetének időpontját is jelentette. A csoportban tartott állatok négyesével vagy hatosával voltak tartva 10-12 hetes korig (400-450 g), amikor egy hetes izolációt követően került sor a rezidens-betolakodó tesztre. Mindvégig fordított napszakos ritmusban éltek az állatok, s a tesztekre a sötét (aktív) periódus első 4 órájában került sor, melyet fényérzékeny kamerával rögzítettünk gyenge vörös megvilágítás mellett. Csapvíz és standard laboratóriumi táp szabadon állt az állatok rendelkezésére. Kísérleteinket az Európai Bizottság Tudományos Tanács előírásainak (86/609/EEC) megfelelően, a Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet Állatjóléti Bizottságának felügyeletével és jóváhagyásával végeztük.

Magatartási vizsgálatok

Kísérleteinkben a territoriális jellegű agresszivitást mérő rezidens-betolakodó tesztet alkalmaztuk. Ennek során a rezidens patkányt a teszt előtt 1 héttel nagyméretű dobozokba helyeztük (territorium kialakulása). A teszt során egy kisebb (300g) hím fajtársat helyeztünk be a tesztdobozba, s 20 percig monitoroztuk a rezidens állat viselkedését. A vizsgált magatartási paraméterek a következők voltak: pihenés, exploráció, tisztálkodás, szociális vizsgálódás, agresszív fenyegetés és domináns pozíció, védekezés és szubmisszív pozíció, valamint harapással járó támadások, melynek elemzése igen részletesen történt. A harapásokat megelőző magatartásformák (támadás jelzése, ritualizáció) és a harapások irányultsága (ellenfél támadott testrészei sérülékenynek, veszélyesnek tekinthetők-e) a különböző agresszióformák elkülönítésének alapját adták (normális vs abnormális mintázat).
A farmakológiai vizsgálatok során a drog (NK1 antagonista) beadása 30 perccel a teszt előtt intraperitoneális injekció formájában történt. A szedatív hatás ellenőrzésére nyílt tér tesztet alkalmaztunk, ahol egy nagyméretű köralakú porondon 5 perces időtartományban kvantifikáltuk az állatok lokomotoros aktivitását.

Vérvétel és hormonmérés

A plazma kortikoszteron szintjének meghatározásához az állatok farkából ferde metszéssel vért vettünk igen rövid egy perces időtartományban. A plazmát izolálva radioimmunoassay (RIA) módszerrel mértük meg a hormonszinteket. Jelölőanyagnak ^{125}I-jelölt kortikoszteron-

karboximetiloxim-tirozin-metil észter származékot használtunk. A transzkortinnal való interferenciát a transzkortin alacsony pH-n való eliminálásával előztük meg.

Műtéti beavatkozások

Rádiótelemetriás beültetések és mérések

A stresszválasz vegetatív komponensének vizsgálatára biotelemtriás berendezést alkalmaztunk. Ennek során a 2-3 cm-es telemetriás emittereket (Mini Mitter Company, Bend, OR, USA) az állatok hasüregébe ültettük, illetve a szívfrekvenciát mérő elektródokat a pektorális izomhoz rögzítettük. Az emitterek jelét (szívfrekvencia, testhőmérséklet, lokomotoros aktivitás) fogadó készülék az állatok doboza alá volt helyezve, mely számítógéppel kommunikálva (VitalView Data Aquisition System szoftver alkalmazásával; Mini Mitter Company, USA) folyamatosan regisztrálta a fentieket. A vegetatív aktivitás markerének a szívfrekvencia bazális és reaktív értékeit tekintettük.

Adrenalektómia és glukokortikoid tabletta beültetése

Stabilan alacsony, nem reaktív glukokortikoid szintek létrehozására alkalmaztuk a mellékvesék műtéti eltávolítását. A műtéti eljárás ketamin-xylazin-prometazin (50-10-5 mg/kg ip.) altatásban történt, amikoris dorzális megközelítéssel eltávolítottuk mindkét mellékvesét és szubkután egy 100 mg-os koleszterint (75 mg) és kortikoszteront (25 mg) tartalmazó tablettát ültettünk be, mely megbízhatóan 100 nmol/l alacsony kortikoszteron szintet biztosít. (A kontroll/álműtött állatok esetében ugyanezen műtétre sor került a mellékvesék kivétele és tabletta beültetése nélkül). A tesztekre egy hetes felépülési periódus után került sor, mely időszak alatt szabadon állt rendelekezésükre 0,9 %-os fiziológiás NaCl oldat.

NK1 pozitív sejtek szelektív léziója a hipotalamuszban

Az NK1 receptort expresszáló sejtek szelektív lézióját substance-P-hez (SP) konjugált saporin (toxin) alkalmazásával végeztük. A 6,25 ng dózisú SP-saporin konjugátumot (0,5µl fizsóban oldva) bilaterálisan a hipotalamikus támadási zónába injektáltuk 100µm átmérőjű silica-kapilláris segítségével (egyenletesen 3 perces időintervallumban) ketamin-xylazin-prometazin altatásban. A műtét után egy hét regenerációs periódus állt az állatok rendelkezésére. A beadások verifikálása immuncitokémiai módszerekkel történt (lásd alább).

Szövettani eljárások

Perfúzió

Az agyi aktiváció (c-Fos) felmérése végett a perfúzióra 90 perccel a teszt megkezdése után került sor. Műtéti anesztéziát követően (Nembutal) a felszálló aortán keresztül 100 ml 4^{o}C-os PBS oldatot átáramoltattuk, melyet 300ml 4 % -os PBS alapú paraformaldehid oldat követett. Utófixálást és szacharóz infiltrációt követően fagyasztó mikrotómon 30 µm vastag metszeteket készítettünk.

Immuncitokémiai jelölések és kvantifikálásuk

A neuronális aktivitás jellemzésére a korai génátíródású c-Fos protein ellen termeltetett specifikus antitestet (poliklonális, nyúl, sc-52, Santa Cruz Biotech., USA) használtuk, melyet a következő sejttípus markerek jelölésével egészítettünk ki: triptofán-hidroxiláz (szerotonerg sejtek), neurokinin-1 receptor, parvalbumin és kolecisztokinin (prefrontális interneuron), piramidális antigén (prefrontális piramissejt), valamint NeuN (minden neuron). Az elsődleges antitest detektálása másodlagos antitest (IgG, 1:1000; Jackson Laboratories, USA) és sztreptavidin konjugált tormaperoxidáz (1:1000; (Jackson Laboratories, USA) alkalmazásával történt. A peroxidáz reakció diaminobenzidin tetrahidroklorid (0,2 mg/ml), nikkel–ammónium szulfát (0,1%, egyszeres jelölés esetében) és hidrogén peroxid (0,003%) jelenlétében történt. Az egyszeres jelölések (c-Fos, NeuN) kvantifikálása 250x-es nagyításon, digitalizálás után történt szoftveres, automatizált elemzéssel (ImageJ, NIH, USA). A kettős jelölések kvantifikálása 500x-os nagyításon történt, minden területre adott számú mikroszkópos látótér (r=220µm) teljes leszámolásával. Minden esetben az egyes területek átlagos aktivitásának meghatározása két egymást 180 µm távolságban követő reprezentatív metszet bilaterális kvantifikációja alapján történt.

Statisztikai értékelés

A statisztikai analízist a STATISTICA program (Statistica Inc., Tulsa) segítségével végeztük. A magatartási tesztek nem paraméteres változói esetében Kruskal-Wallis tesztet és Mann-Whitney U post-hoc tesztet alkalmaztunk. A paraméteres változók esetében egy- és két-utas variancia analízist, illetve Newman-Keuls post-hoc tesztet alkalmaztunk, míg a telemetriás mérésekből származó összefüggő adatsorra ismételt mérésekre kidolgozott ANOVA tesztet használtunk. A nem normális eloszlású adatsorok esetén négyzetgyök transzformációt végeztünk a normalizálás végett. A korreláció vizsgálatok során nem-paraméteres Spearman-, valamint többszörös regressziós analízist végeztünk.

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉSÜK

Glukokortikoid hipofunkcióhoz társuló abnormális agresszivitás

1. A glukokortikoid hipofunkció fontos szerepet játszik az abnormális agresszivitás kialakulásában. Hím patkányok esetében krónikusan alacsony, nem-reaktív glukokortikoid szint – a korábbi tapasztalatokkal egybevágóan – képes volt a fajspecifikus mintázattól markánsan eltérő abnormális támadásmintázatot létrehozni, melynek fő jellegzetessége a támadási szándék jelzésének csökkenése és az ellenfél sérülékeny testrészeit célzó harapások megjelenése. Ilyen agresszióforma csak életet veszélyeztető szituációkban mondható adekvátnak, az általunk alkalmazott rezidens-betolakodó kontextusban erőteljesen eltúlzottnak mondható. Mindez akut glukokortikoid injekciók alkalmazásával visszaállítható, mely a glukokortikoidok kauzális szerepére utal.

A mögöttes centrális mechanizmusok vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a normál glukokortikoid háttérrel rendelkező állatoknál megfigyelhető és a kontextusnak adekvát, fajspecifikus mintázatú (nem sérülékeny testrészeket célzó) harapások száma erős negatív korrelációt mutatott a dorzális raphe szerotonerg aktivitásával (c-Fos és triptofán-hidroxiláz kettős jelölt sejtek száma). Ez az összefüggés glukokortikoid hiány hatására eltűnt, s az ekkor fellépő abnormális agresszióformák és a szerotonerg aktivitás disszociálódtak. Ez a diszfukció nem volt tulajdonítható a csökkent szerotonerg sejtszámnak vagy ezen sejtek globális aktivitásbeli csökkenésének. Ennek megfelelően feltételezhető, hogy a fenntartott raphe-beli szerotonerg aktivitás mellett, a posztszinaptikus oldalon történhet változás, mely megszűnteti a szerotonerg transzmisszió jól ismert magatartási kontrollt biztosító hatását. Mindez egybevág azon humán tapasztalatokkal, miszerint a szerotonerg farmakonok alacsony hatékonyságot mutatnak bizonyos súlyos, hidegvérű violens kórformák esetében. Ezt erősítik kutatócsoportunk korábbi eredményei is, miszerint az 5-HT_{1A} parciális agonista buspiron abnormális támadásformák esetében ellentétes módon hat, s növeli azok számát.

2. A prefrontális kéreg kulcsszerepe az agresszió kontrolljában ugyancsak jól dokumentált mind humán, mind állatkísérletes esetekben. Ezzel egybevágóan a normál glukokortikoid háttérrel rendelkező állatokban minden prefrontális régió aktivitása (c-Fos pozitív sejtszám) pozitívan korrelált a fenyegetés időtartamával, valamint az itt található piramissejtek aktivitása (piramissejt-specifikus marker és c-Fos kettős jelölt sejtek száma) negatív korrelációt mutatott az agresszív támadások (harapások) számával. Ezek szerint a

prefrontális területek a direkt agresszív aktusok (támadások) helyett a ritualizált - ilyen módon gátolt agresszióformának tekinthető - fenyegető magatartásformák felé tolják el a magatartási profilt. Ez a funkció sérült krónikus glukokortikoid hiányban, ugyanis ezen állatok esetében a támadások/fenyegetések aránya eltolódott a támadások irányába, s mindez nem mutatott összefüggést a prefrontális területek összaktivitásával. Emögött kimutatható volt a prefrontális területek két fő (parvalbumin- és kolecisztokinin pozitív) gátló interneuron típusának számbeli redukciója (aránya a piramidális sejtszámhoz), valamint csökkent aktivitása, mely a megnövekedett piramidális aktivitás (diszinhibíció) révén - főként a ventromediális régióban - növelte a sérülékeny célpontú támadások számát. Ezek szerint az alacsony stresszhormon háttérrel jellemezhető, hidegvérű agresszióformák esetében nem csupán a magatartási kontroll csökkenéséről van szó, hanem a prefrontális régió minőségi változásáról is, mely ilyen esetekben akár facilitáló jellegűvé is válhat.

3. A centrális amigdala fokozott aktivitása arra utal, hogy a glukokortikoid hiány egy megnövekedett fenyegetettségi állapotot hoz létre. A centrális mag neuroncsoportjai mellett, megnőtt a substance-P receptort (neurokinin-1, NK1) expresszáló neuronok aktivitása is a mediális amigdala területén, s mindez erőteljes pozitív korrelációt mutattott az abnormális támadások arányával. Mindezeket erősíti, hogy az NK1 antagonista intraperitoneális injekciója dózisfüggően (0,1 és 1 mg/kg) csökkentette az abnormális támadások számát. Ráadásul leginkább a durva, abnormális támadások tekintetében tűnt effektívnek a kezelés. A hatékony 1 mg/kg-os dózis a magatartási hatások mellett a glukokortikoid hiányra jellemző csökkent vegetatív reaktivitást (szívfrekvencia emelkedést) is normalizálta az agresszív interakciók során, s mindeközben nem fejtett ki szedatív hatást. Noha a hatás lokalizációjában a fent említett mediális amigdala populáció is felmerül, egyelőre a hipotalamusz szerepére utalnak eredményeink. Eszerint az NK1 receptort expresszáló sejtek szelektív léziója az intermedier hipotalamusz területén markánsan csökkenteti az agresszív támadások számát. Ezen eredmények az NK1 antagonisták jól ismert anxiolitikus és antidepresszáns implikációi mellet új alkalmazások lehetőségét mutatják, főként a szerotonerg kezelésre rezisztens agresszív kórképek esetében, ahol a terápia máig nem megoldott kérdés.

Korai szociális depriváció indukálta abnormális agresszivitás

4. A kóros agresszivitás etiológiájában a genetikai-fiziológiai prediszpozíciók (pl. stressz reaktivitás és szerotonerg aktivitás) mellett jól ismert a korai szociális környezet zavarainak hatása, illetve ezek kölcsönhatása az említett centrális és perifériás jellemzőkkel. Eredményeink szerint a korai szociális környezet erőteljesen hat a felnőttkori szociális magatartásformákra. Az anyától való elválasztást követő szociális depriváció erőteljesen megnövelte az agresszív magatartásformák mennyiségét, valamint minőségi eltéréseket is indukált. Egyrészt a sérülékeny testrészeket célzó harapások számát – a glukokortikoid hiányhoz hasonlóan – jelentősen megnövelte, másrészt a támadások jelzését célzó fenyegetések mennyiségét csökkentette. Mindez a támadásokat megelőző ritualizált szekvenciák megszűnésével is társult (szokatlan helyzetekből, például fenyegető testtartás helyett szubmisszív pozícióból indított támadások). A fokozott és kiszámíthatatlan agresszivitást jelentős szorongás kísérte a szociális kihívások során, mely a védekezéssel töltött idő növekedésében és a magatartáselemek sűrű váltogatásában nyilvánult meg (hipervigilancia, frgamentált magatartási profil). Mindez jelenségében egy igen zavart fenotípust alakított ki, mely egyszerre védekező (szorongó) és támadó (violens). A szociális zavar krónikus jellegére utal, hogy nem csupán akut szociális kihívás során jelentkeztek a fenti zavarok. Ha a deprivált állatokat visszahelyeztük szociális környezetbe (négyes csoportokba), akkor a nyugalmi periódus során tapasztalható direkt szociális kontaktus - mely normál állatok esetében szinte 100%-osnak mondható - drámai csökkenése volt megfigyelhető, s leginkább izolált pozíciót vettek fel az állatok, kerülve a fajtársak közelségét. Mindez egy hét elteltével csökkent mértéket mutatott, azonban még mindig tendenciaszerűen jelen volt.

5. A szociális depriváció által indukált magatartási eltérések egy felajzott, impulzív fenotípust sugallnak, mely párhuzamba állítható a korai szociális zavarokkal és abúzív, traumatikus eseményekkel járó humán esetekkel. Eredményeink szerint ez a felajzott, hiperarousal jellegű állapot nemcsak magatartási jellegzetességben, de a stresszrendszer működésében is megfigyelhető. A deprivált állatok szívfrekvenciája fokozott emelkedést mutatott agresszív interakciók során, s az ezt kísérő kortikoszteron válasz is szignifikánsan nagyobbnak adódott a szociális közegben nevelkedett állatokéhoz képest. Az akut hiperreaktivitással szemben a szívfrekvencia nyugalmi értékei, valamint a kortikoszteron bazális koncentrációi nem mutattak eltérést. Ezek szerint nem a szimpatikus idegrendszer vagy a HPA-tengely általános zavaráról, túlműködéséről van szó, hanem a szociális kihívásra

adott fokozott válaszról. A szociális helyzet fokozott stresszkeltő mivoltára utalt az is, hogy a deprivált állatok stresszválasza kevéssé adaptálódott (csökkent) ismételt agresszív interakciók hatására, ahogy ez megfigyelhető a kontroll állatok esetében. Mindezek nem egy fokozott lokomotoros aktivitásból fakadtak.

6. A mögöttes centrális mechanizmusok felderítése érdekében végzett analízis (c-Fos pozitív sejtszám kvantifikálása) több agresszióban releváns agyterület fokozott aktivitását mutatta depriváció hatására. A prefrontális kéreg mediális orbitofrontális régiója, valamint a cinguláris kéreg mutatott fokozott aktivitást a deprivált állatokban agresszív interakció során. Előbbi terület direkt kontaktusban áll a hipotalamikus támadási zónával, s így a glukokortikoid hiányos modell esetében is - az infralimbikus régióval együttesen - a legszorosabb összefüggést mutatta az agresszivitás minőségi eltéréseivel. Ezzel szemben a cinguláris kéreg megnövekedett aktivitása csak jelen modellben jelentkezett. Mivel ezt a területet a magatartási elemek szekvenciális, időbeli összerendezésével hozzák összefüggésbe, a terület diszfunkciója magyarázhatja a derivált állatok sűrűn váltogatott és dezorganizált magatartási profilját.

A centrális amigdala a glukokortikoid hiánnyal ellentétben nem mutatott eltérést depriváció hatására, azonban a mediális amigdalában markáns változások jelentek meg. Egyrészt a globális (c-Fos) aktivitás jelentősen megnőtt, másrészt mindez szoros összefüggést mutatott az abnormális támadások számával és arányával. Ezek szerint a glukokortikoid hiányra specifikus a centrális amigdala hiperaktivitása, a mediális mag azonban szélesebbkörűen szól bele az abnormális agresszióformák kialakításába. A finomabb szabályozási mechanizmusok felderítésére további sejttípus specifikus vizsgálatok szükségesek.

KÖVETKEZTETÉSEK

Kísérleti eredményeink tükrében a következő konklúziókat vonhatjuk le:

1) A tartósan alacsony, nem-reaktív glukokortikoid szintekhez társuló abnormális agresszivitás hátterében több agyrégió funkcionális elváltozása áll:

    a. A szerotonerg rendszer agresszivitást gátló hatása eltűnik, mely magyarázhatja a humán farmakoterápiák alacsony hatékonyságát a hidegvérű, violens kórképekben.

    b. A prefrontális kéreg diszinhibíciója a gátolt agresszióformák felől a violens támadások felé tolja el a magatartási profilt.

    c. A substance-P rendszer NK1 receptorokon keresztül facilitálja az abnormális agresszióformák megjelenését, s mindez NK1 antagonista segítségével csökkenthető. Ez új farmakológiai célpontot jelenthet a fent említett kórformák esetében.

2) A korai szociális depriváció abnormális agressziómintázatot hoz létre felnőttkorban, melynek hátterében a következő mechanizmusok állhatnak:

    a. A depriváció indukálta agresszivitás mögött egy fokozott szorongásos állapot és szociális zavar húzódik.

    b. A depriváció egy felfokozott stresszreaktivitást indukál, mely fokozott szívfrekvencia emelkedésben és glukokortikoid válaszban nyilvánul meg.

    c. Az agresszív interakciót kísérő neuronális aktivitás tekintetében a szociálisan deprivált állatok fokozott aktivitást mutatnak a prefrontális kéreg és az amigdala területén.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsősorban köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Haller Józsefnek a lehetőségért, hogy az általa vezetett kutatásokban résztvehettem, valamint hogy segített a tudományos kutatáshoz szükséges gondolkodásmód és képességek kifejlesztésében. Külön köszönöm közvetlen munkatársaimnak Dr. Halász Józsefnek és Dr. Mikics Évának, hogy egyrészt tudásukkal és tapasztalatukkal segítettek a mindennapokban, másrészt hogy mindezt barátokként tették. Emellett szeretnék köszönetet mondani Tulogdi Áronnak, aki hasonlóan rengeteg gyakorlati segítséget nyújtott. Ugyanez illeti munkatársaimat Barsy Boglárkát, Barsvári Beát, Aliczki Manót és a Magatartásneurobiológiai Osztály többi munkatársát.
Hálával tartozom emellett a Magyar Tudományos Akadémia Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet többi dolgozójának is, akik mindig segítségemre voltak a kutatások kivitelezésében.
Végül, de nem utolsósorban köszönöm családomnak és barátaimnak is, akik nélkül mindez nem valósulhatott volna meg.

SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Haller J, **Toth M**, Halasz J. (2005) The activation of raphe serotonergic neurons in normal and hypoarousal-driven aggression: A double labeling study in rats. Behav Brain Res, 161(1): 88-94. IF: 2,865
2. Haller J, Mikics E, Halasz J, **Toth M.** (2005) Mechanisms differentiating normal from abnormal aggression: glucocorticoids and serotonin. Eur J Pharmacol, 526(1-3): 89-100. IF: 2,477
3. Haller J, **Toth M**, Halasz J, de Boer SF. (2006) Patterns of violent aggression-induced brain c-fos expression in male mice selected for aggressiveness. Physiol Behav, 88(1-2): 173-82. IF: 2,445
4. Halasz J, **Toth M**, Kallo I, Liposits Z, Haller J. (2006) The activation of prefrontal cortical neurons in aggression--a double labeling study. Behav Brain Res, 175(1): 166-75. IF: 2,591
5. Halasz J, **Toth M**, Mikics E, Hrabovszky E, Barsy B, Barsvari B, Haller J. (2008) The effect of neurokinin1 receptor blockade on territorial aggression and in a model of violent aggression. Biol Psychiatry, 63(3): 271-8. IF: 8,672
6. **Toth M**, Halasz J, Mikics E, Barsy B, Haller J. (2008) Early social deprivation induces disturbed social communication and violent aggression in adulthood. Behav Neurosci, 122(4): 849-54. IF: 2,596
7. Halasz J, Zelena D, **Toth M**, Tulogdi A, Haller J. (2009) The involvement of hypothalamic neurokinin1 receptor-positive neurons in aggressiveness and anxiety. Eur J Pharmacol, 611(1-3): 35-43. IF: 2,787

A szerző egyéb közleménye

8. Mikics E, **Toth M**, Varjú P, Gereben B, Liposits Z, Ashaber M, Halasz J, Barna I, Farkas I, Haller J. (2008) Lasting changes in social behavior and amygdala function following traumatic experience induced by a single series of foot-shocks. Psychoneuroendocrinology, 33(9): 1198-210. IF: 3,788