

**A korai szociális depriváció által előidézett violens agresszió idegrendszeri
mechanizmusai és két violens agresszió modell összehasonlítása**
- zárójelentés -

1. A projekt célkitűzései

1.1. Fő célkitűzések

- 1) A korai szociális depriváció által előidézett abnormális agresszióformák neuronális hátterének vizsgálata
- 2) Az általunk korábban kifejlesztett (és OTKA támogatással vizsgált) glukokortikoid diszfunkció, és a korai szociális depriváció modellek összehasonlító vizsgálata.

1.2. Részfeladatok

- A modellek által kialakított magatartási és emocionális profilok jellemzése, illetve ezek időbeli állandóságának vizsgálata; az alanyok szociális környezetben való viselkedésének leírása;
- A neuronális háttér vizsgálata c-Fos immuncitokémiával; a prefrontális kéreg és szubkortikális területek kapcsolatainak vizsgálata az agresszivitással összefüggésben, különös tekintettel a projekciók neurokémiai hátterére
- Az agressziót szabályozó agyi központok közötti kölcsönhatások vizsgálata elektrofiziológiai módszerekkel
- Kísérletek az abnormális agressziós mintázatok korrekciójára farmakológiai eszközökkel.

2. A projekt megvalósulása

2.1. Publikációs tevékenység

2.1.1. Számszerű összesítés

A projekt megvalósítása során 16 folyóiratcikket, egy könyvfejezetet, és egy könyvet írtunk. Valamennyi publikáció (beleértve a kiadói felkérésre írt könyvet) szorosan kapcsolódott a pályázat célkitűzéseihez (ezt a következő fejezetben tárgyaljuk).

A már megjelent, illetve elfogadott publikációk teljes impakt faktora 56,978; a csak beküldött, vagy még előkészületben levő cikkek várható impakt faktora 29,754. Ez utóbbiak viszonylag magas számát két ok indokolja: (1) mivel a kutatás a kutatási időszak végéig folyt, természetszerű, hogy a publikációk egy részének megjelenése a projekt lejártá utánra várható; (2) laboratóriumunk jelentős megújuláson esett át a projekt időszakában. Új módszereket adaptáltunk, ami előkészületi időt igényelt. Ezzel együtt, a projekt valamennyi célkitűzését teljesítettük a kutatási időszakon belül, így csak a publikálás, nem a kísérleti munka szenvedett egyes esetekben késedelmet.

2.1.2. A publikációk és a projekt célkitűzéseinek megfeleltetése

A magatartási és emocionális profil időbeli állandóságának vizsgálata a korai szociális depriváció modellben két fázisban történt meg: egyrészt kimutattuk, hogy a modellben vizsgált állatok ismételt tesztelése nem változtatja meg sem az abnormális agressziós tüneteket, sem az azokhoz társuló emóciókat (Tóth és mtsai, Horm Behav,

2011), másrészt kimutattuk, hogy egy három hetes, felnőttkori reszocializációs periódus után sem következik be lényeges változás az állatok agresszivitásában (Tulogdi és mtsai., Dev Psychobiol, 2014). Ez utóbbi vizsgálat kimutatta, hogy azok az alanyok, amelyek a klasszikus rezidens betolakodó tesztben abnormálisan jellegű agressziót mutattak, szociális környezetben aszociálisan viselkedtek, amelynek két fő tünete a szociális kapcsolatok kerülése, és a defenzív jellegű magatartási mintázatok túlsúlya volt.

A neuronális háttér vizsgálata során kimutattuk, hogy:

- az ún. hipotalamikus támadási terület (a mediobazális hipothalamus, amelynek elektromos ingerlése azonnali agresszív támadásokat vált ki) közvetlen célpontja prefrontális projekcióknak, amelyek eredője az infra- és prelimbikus kortex (Tóth és mtsai., Behav Brain Res, 2010). Kimutattuk, hogy ez a két prefrontális kérgi terület projekciókat küld a laterális hipothalamus-ba is, amelynek elektromos ingerlésével predátoros (ragadozói) agresszió váltható ki (Biro és mtsai., Biological Psychiatry, 2014).

- a glukokortikoid diszfunkciós modellben a c-Fos immuncitokémiával azonosított agyi aktivációs mintázatok minőségileg különböznek a normálisnak tekinthető rivalizáló agresszió aktivációs mintázatától (Tulogdi és mtsai., Eur J Neurosci, 2010), míg a korai szociális depriváció modellben a különbségek kvantitatívak (Tóth és mtsai., Behav Brain Res, 2012). A glukokortikoid diszfunkciós modellben a predátoros agresszióban szerepet játszó agyterületek aktiválódnak (centrális amygdala, laterális hipothalamus, és a centrális szürkeállomány ventrális része), míg a korai szociális depriváció modellben a rivalizáló agresszióban szerepet játszó agyterületek túlműködését mutattuk ki (mediális amygdala, mediobazális hipothalamus, és a centrális szürkeállomány dorzális része).

- kimutattuk, hogy a szociális depriváció modellben fejlődési deficitek mutathatók ki a prefrontális kortexben (az infra- és prelimbikus kéregben), amely területek ugyanakkor hiperaktivációt mutatnak agresszív kontaktusok során (Biro és mtsai., Biological Psychiatry, 2014).

- az agressziót szabályozó idegrendszeri hálózat neurokémiai hátterének vizsgálata során kimutattuk a prefrontális kéreg glutamaterg neuronjainak, valamint a prefrontális kéreg, illetve az amygdala szerotonerg beidegzésének szerepét (Sipos és mtsai., Nature Communications, 2014; Mikics és mtsai., Physiol Behav, 2014). Ezekben a vizsgálatokban az immuncitokémiai módszerek helyét részben vagy egészben génexpressziós (real time PCR) módszerek vették át.

Az agressziót szabályozó idegi központok közötti kölcsönhatások vizsgálata során a tervezett elektrofiziológiai módszerek helyett optogenetikai eljárásokat alkalmaztunk. Kimutattuk, hogy a prefrontális kéreg (infra- és prelimbikus régió) laterális hipothalamus-ba küldött projekciói a sérülékeny testfelületre (fej, torok, has) irányzott támadások kiváltásában, míg ugyanezen prefrontális régióknak a mediobazális hipothalamus-ba küldött projekciói a támadások számának szabályozásában játszanak szerepet (Sipos és mtsai., Nature Communications, 2014).

Magatartás-farmakológiai kísérleteink kimutatták, hogy a szerotonin 1a receptor parciális agonista buspiron csak a szociális depriváció modellben, míg NK1 antagonisták (a substance P hatásait mediáló receptor típus) mindkét modellben csökkentik az agresszivitást (Mikics és Haller, Physiol Behav, 2014). Folyó (a projekt lezárásakor még csak részben lezárult) vizsgálataink ugyanakkor arra utalnak, hogy tartós fluoxetin kezeléssel - amennyiben az reszocializációval társul - felnőtt korban megszüntethetők a korai szociális depriváció által előidézett agressziós változások.

2.1.3. A projekt-vállalásokon túl elért eredmények

Mivel mind a két abnormális agresszió modellnek fontos hormonális összefüggései vannak, vizsgáltuk az agresszióval járó glukokortikoid szekréció szerepét az agresszív viselkedés kialakulásában, illetve a tesztoszteron/glukokortikoid arány szerepét az agresszió típusának kialakulásában. Kimutattuk, hogy az agresszivitás hosszú távú alakulásában kulcsfontosságú szerepet játszik az első agresszív kontaktus glukokortikoid-endokrin háttere (Kruk és mtsai., Behav Neurosci, 2013), valamint azt is, hogy a glukokortikoid diszfunkciós modellben megnövekedett, míg a szociális deprivációs modellben csökkent tesztoszteron/glukokortikoid arány figyelhető meg, ami érdekes összefüggést mutat a két modellben tapasztalt magatartási profilokkal (Mikics és mtsai, Hormones and Behavior, 2014).

Vizsgáltuk a neuronális plaszticitás szerepét az agresszivitás kialakulásában, valamint a annak összefüggését a reszocializáció hatásaival (Mikics és mtsai, Genes Brain Behav, 2014).

A projekt során több felkérést kaptunk külföldi kollégáktól arra, hogy az abnormális agresszióval kapcsolatos nézeteinket közös review dolgozatokban fejtsük ki (Miczek és mtsai., Psychopharmacology, 2013; Sandi és Haller, Nat Rev Neurosci, 2014). Felkérést kaptunk egy könyvfejezet írására (Haller, Current Topics in Behavioral Neurosciences: Neuroscience of Aggression, 2013), egy cikk írására egy tematikus folyóirat-számba (Haller, Brain Res Bull, 2013), illetve a Springer kiadótól egy könyv írására, amely az abnormális agresszió neurobiológiai hátterét mutatja be (Haller, Springer, 2014). Ezek az összefoglaló jellegű munkák alkalmat adtak olyan hipotézisek megfogalmazására, amelyeket folyóiratcikkekben csak vázlatosan lehet bemutatni, amelyek ugyanakkor a jelen projekt lényegi elemeinek tekinthetők.

2.2. A projekt tudományos eredményeinek összefoglalása

A kutatás eredményei, nagy számuk miatt, kizárják azt, hogy azokat lépésről lépésre, grafikonok formájában mutassuk be, ezért az alábbiakban egyfajta összefoglalót nyújtunk, tematikus csoportosításban. A konkrét leletek nyomon követhetők a publikációkban.

2.2.1. A projekt elméleti alapjai

Az emberi agresszió különböző megnyilvánulásait általában két csoportba szokás sorolni: az *emocionális agresszió* vélt vagy valós kihívásokra adott kontrollálatlan agresszív válasz, míg a "hidegvérű", vagy *instrumentális agresszió* konkrét célok elérésére irányul, és az agresszió e célok elérésének eszköze (Chaple és mtsai., 2005; Kim és Cicchetti és mtsai., 2010; Virkkunen, 1985). Az emocionális agresszióra fokozott, az instrumentális agresszióra csökkent glukokortikoid és autonóm stressz válasz jellemző. Az agresszióval kapcsolatos pszichiátriai kórképek részben vagy egészükben átfednek ezzel az osztályozással. Az emocionális agresszió pszichopatológias megfelelője az intermittáló explozív zavar, míg az instrumentális agresszió a pszichopátia, illetve antiszociális személyiség zavar egyik velejárója.

A 21.-század elejéig az állatkísérletes kutatás fő eszköze az ún. rezidens/betolakodó teszt volt, amelyre a rivalizáló (területért, illetve dominanciáért folyó) agresszió jellemző. Ez rágsálóknál egy természetesnek tekinthető agresszióforma. A humán pszichopatológiák modellezésének lehetősége a 2000-es évek elején merült fel, amikor (jelentős mértékben csoportunk munkásságának eredményeképpen; Haller és Kruk, 2006) kiderült, hogy azok az etiológiai tényezők, amelyek embernél agresszióval járó

pszichopatológiák megjelenéséhez vezetnek, az agresszió abnormális megnyilvánulásait eredményezik laboratóriumi rágcsálónál. Ezek az abnormális megnyilvánulások kiterjednek az agresszív támadások célpontjaira, az agresszív szándék szociális jelzésére, illetve az agresszió emocionális hátterére. A projekt során két, általunk kifejlesztett abnormális agresszió modellt hasonlítottunk össze: az ún. glukokortikoid diszfunkció, és a korai szociális depriváció modelljét. Az előbbi modell a pszichopátiára és antiszociális személyiség zavarra jellemző csökkent stressz-reaktivitást (tehát a "hidegvérű" agresszió emocionális hátterét), míg az utóbbi az intermittáló explozív zavarra jellemző fokozott emotivitást modellezi.

A projekt közvetlen célja az volt, hogy összehasonlítsuk e két modellt viselkedési, emocionális, és idegrendszeri szabályozási szempontból (beleértve a farmakológiai reaktivitást). Végső és természetesen közvetett célja az emberi instrumentális és emocionális agresszió jobb megértése volt állatmodellek segítségével.

2.2.2. Viselkedési eredmények

Mindkét modellre jellemző volt az ellenfelek sérülékeny testfelületeire (fej, torok, és has) irányuló támadások drámai megnövekedése, illetve a támadásokat megelőző szociális kommunikáció csökkenése. A két modell kontroll állatai elvértve haraptak sérülékeny testfelületeket (az ilyen harapások aránya 5% körül vagy alatt volt); ez az arány mindkét modell esetében elérte vagy meghaladta az 50%-ot. A támadási szándék fenyegető magatartással való előre jelzése teljesen általános volt a kontroll állatoknál, míg a két modellnek alávetett állatoknál a fenyegetéssel előre nem jelzett támadások aránya elérte a 30-40%-ot; sőt, kimutattuk, hogy elsősorban a sérülékeny testfelületre irányuló támadások nélkülözik a magatartási előkészítést (ezeket előzik meg legkevésbé a fenyegető jellegű magatartási mintázatok).

Az átfedések mellett a két modellben lényeges viselkedési különbségeket is észleltünk. A glukokortikoid diszfunkciós modellben az állatok viselkedése alapvetően offenzív/domináns jellegű volt, míg a korai szociális deprivációnak alávetett állatok viselkedése ambivalensnek bizonyult; a megnövekedett támadásszám ellenére a deprivált állatok jelentős mértékben defenzívnek bizonyultak, és dominanciára való hajlamuk is jelentősen csökkent. Ez a fajta ambivalens viselkedés különösen szembeszökő volt újonnan létrehozott szociális csoportokban, ahol a viselkedés defenzív jellege került előtérbe. Ugyancsak erre a modellre volt jellemző a szociális visszahúzóódás: újonnan létrehozott csoportokban a korai szociális deprivációnak alávetett állatok minimálisra csökkentették szociális kapcsolataikat. A két modellben tapasztalt viselkedés időben stabil volt: sem a tesztek ismételt alkalmazása, sem a re-szocializáció (a korábban szociális izolációban tartott állatok szociális csoportokba való áthelyezése) nem befolyásolta az agresszív viselkedés alapvető jellegzetességeit.

2.2.2. Emocionalitás

Az agresszív kontaktus kontroll állatoknál erőteljes glukokortikoid és autonóm stressz reakciót vált ki. A glukokortikoid diszfunkciós modellben ezeknek jelentős csökkenése, míg a korai szociális deprivációnak alávetett állatoknál ezeknek jelentős erősödése figyelhető meg. Az agresszió által kiváltott glukokortikoid és autonóm stressz reakció tehát a két modellben ellentétes irányban mozdult el, ami jól egyezik a modellezett pszichopatológiákban tapasztaltakkal: az antiszociális személyiség zavarra csökkent, az intermittáló explozív zavarra fokozott stressz-reakció jellemző.

Ez irányú eredményeink közül különösen érdekesnek tűnik az első agresszív kontaktus glukokortikoid háttérének és az agresszió későbbi alakulásának viszonya, illetve a tesztoszteron/glukokortikoid arány és az agresszió jellege közötti összefüggés.

Ha az első agresszív kontaktust megelőzően a glukokortikoidok idegrendszeri hatásait glukokortikoid receptor blokkolókkal gátoltuk, az állatok kevésbé agresszívnak mutatkoztak az ezt követő konfrontációk során ami arra utal, hogy az első agresszív konfrontáció endokrin körülményei meghatározzák az agresszív viselkedés további alakulását. Ez a jelenség különösen fontosnak tűnik a szociális depriváció modell esetében, ahol (a glukokortikoid diszfunkciós modellel ellentétben) a glukokortikoid termelés alapszintje nem változik, viszont jelentős növekedést tapasztaltunk az agresszív kontaktus által kiváltott akut glukokortikoid stressz reakcióban. Leletünk arra utal, hogy a korai szociális depriváció által előidézett magatartási változások hosszú távú fenntartásában szerepe van az első agresszív kontaktus során kialakuló erőteljes glukokortikoid stressz válasznak.

A tesztoszteron/glukokortikoid arány jelentőségére pályázatunk megírását követően irányult rá a figyelem; néhány humán tanulmány azt látszik bizonyítani, hogy az alacsony glukokortikoid szekréciós profilok (ami elsősorban antiszociális személyiség zavarra jellemző) viselkedési korrelátumai akkor igazán szembeszökőek, amikor ehhez magas tesztoszteron termelés járul (Terburg és mtsai., 2009; Glenn és mtsai., 2011). Úgy tűnik tehát, hogy az antiszociális személyiség zavar akkor jár az agresszivitás markáns növekedésével, ha a tesztoszteron/glukokortikoid arány magas. Kísérleteinkben a glukokortikoid diszfunkció modellben magas, míg a korai szociális depriváció modellben alacsony tesztoszteron/glukokortikoid arányt tapasztaltunk, ami összefüggésben állhat a két modellnek alávetett állatok magatartás profiljával. Hipotézisünk szerint a deprivált állatoknál tapasztalt ambivalens viselkedés (a magas támadási rátához csatlakozó defenzív viselkedés, illetve a dominanciára való hajlam csökkenése) annak tulajdonítható, hogy a megnövekedett glukokortikoid termeléshez csökkent tesztoszteron termelés társul, és ezáltal az állatok asszertivitása (dominanciára való hajlama) csökken. E hipotézistől függetlenül kijelenthető ugyanakkor, hogy abnormális jellegű agresszió mint megnövekedett, mind csökkent tesztoszteron/glukokortikoid arány mellett kialakulhat, és, hogy a két endokrin képhez eltérő jellegű agresszivitás társul.

2.2.3. Idegrendszeri háttér

A projekt eredményei körvonalazzák két, egymástól lényegesen eltérő idegrendszeri mechanizmus meglétét az abnormális agresszió vonatkozásában. Az emocionális agresszió háttérében a rivalizáló agresszió "áramköreinek" túlműködését, míg a glukokortikoid diszfunkció esetében a predátoros agresszió "áramköreinek" felfokozott működését tapasztaltuk. A két modell szabályozása tehát minőségi eltéréseket mutat.

A korábbi, részben elektrofiziológiai, részben immuncitokémiai módszereken alapuló kutatások két, egymástól jelentős mértékben eltérő agressziótípus és két jelentősen eltérő idegrendszeri mechanizmus meglétét mutatták ki (Siegel és mtsai., 1999). A hím állatok (normálisnak tekinthető) rivalizáló agressziójának háttérében e korábbi kutatások alapján a mediális amygdala - mediobazális hipotalamus - dorzális centrális szürkeállomány tengely aktivációja áll, míg a predátoros agressziót (pl. az egér ölést) a centrális amygdala - laterális hipotalamus - ventrális centrális szürkeállomány tengely aktivációja váltja ki. Saját kutatásaink alapján úgy tűnik, hogy az emocionális jellegű abnormális agressziót (korai szociális depriváció modell) a "rivalizáló

idegrendszeri tengely" túlműködése, míg az instrumentális jellegű abnormális agressziót (glukokortikoid diszfunkció modell) a két tengely együttes aktivációja váltja ki.

Ebben a vonatkozásban különösen érdekesnek ítéljük meg a prefrontális kéreg működésével kapcsolatos leleteinket. A korábbi humán kutatások azt az elképzelést alapozták meg, hogy a prefrontális kéreg az agresszivitás negatív modulációjában játszik szerepet, és e kérgi régió strukturális vagy funkcionális deficitje együtt jár az agresszióhoz köthető pszichopatológiák megjelenésével (Raine és mtsai., 2000). Ezekkel az elképzelésekkel összhangban kimutattuk, hogy azok a faktorok, amelyek állatokban abnormális agresszió kialakulásához vezetnek, a prefrontális kéreg strukturális és funkcionális deficitjével járnak együtt. A a korai szociális depriváció modellben például csökkent az infralimbikus és prelimbikus kéreg térfogata, az itt található neuronok dendritjeinek arborizációja, a prefrontális glia sejtek száma, és az aktiváció alapszintje. Ennek ellenére egy agresszív kontaktus jelentősen megnövelte az infralimbikus és prelimbikus kéreg aktivációját. Különösen érdekesnek találjuk, hogy ezt a növekedést ott tapasztaltuk (az infralimbikus és prelimbikus kéreg 5. és 6. sejttrétegében), ahol saját eredményeink alapján olyan prefrontális neuronok találhatók, amelyek monoszinaptikus kapcsolatot létesítenek a hipotalamus agresszióban jelentős szerepet játszó területeivel. Erre a leletre épülő optogenetikai vizsgálataink azt mutatták, hogy a laterális hipotalamus-ba vetülő prefrontális neuronok a támadások abnormális jellegének kialakításában, míg a mediobazális hipotalamus-ba vetülő prefrontális neuronok a támadások számának szabályozásában játszanak szerepet. Ezek a leletek azt bizonyítják, hogy a prefrontális kéreg szerepe az agresszió szabályozásában bonyolultabb mint korábban hitték, és az optogenetikai technika segítségével körvonalazható az egyes prefrontális idegsejt populációk specifikus szerepe az agresszivitás különböző aspektusainak szabályozásában.

2.2.4. Farmakológiai vonatkozások

A különböző jellegű agresszív megnyilvánulások eltérő idegrendszeri háttere már önmagában előre vetíti, hogy a farmakológiai befolyásolás lehetőségei agresszió típus-specifikusak. Általában véve az agresszióval járó pszichopatológiai zavarok farmakológiai kezelésének kérdése nem kielégítően megoldott; a megoldások keresésében talán támpontokat nyújthatnak itt bemutatott eredményeink. Ezek közül közül kettőt emelünk ki.

Az 5-HT_{1A} parciális agonista buspironnal, illetve az NK1 antagonistá L-703,606 végzett korábbi, és projekt keretében végzett friss eredményeink igazolják azt az elképzelést, hogy az agresszió abnormális megnyilvánulásainak farmakológiai kezelése nem lehet egységes. A buspiron kismértékben, de szignifikánsan gátolta a hímek (normális) rivalizáló agresszióját, jelentős mértékben csökkentette az abnormális agresszív megnyilvánulásokat a szociális depriváció modellben, de súlyosbította azokat a glukokortikoid diszfunkció modellben. Az NK1 antagonistá mindhárom modellben kedvezően befolyásolta az agresszivitást, felvetvén annak lehetőségét, hogy ez a substance P hatásait közvetítő receptor kiindulópontja lehet a gyógyszerfejlesztésnek. Itt jegyezzük meg, hogy a fent vázolt két agresszió-szabályozó "tengely" több pontján található substance P-erg neuronok (Gregg és Siegel, 2003; Han és mtsai., 1996; Halász és mtsai., 2009); ez magyarázza azt, hogy e projekt keretében az NK1 antagonisták vizsgálatára sor került.

A második kiemelendőnek talált eredményünk a korai szociális depriváció modellel kapcsolatos. A fent említett reszocializációs kísérleteinkben a szociális viselkedés zavarai (pl. a szociális visszahúzódás) idővel csökkentek, ami azonban nem gyakorolt jelentős befolyást az agresszió abnormális megnyilvánulásaira. Felvetődött annak lehetősége, hogy a korai szociális depriváció olyan tartós idegrendszeri elváltozásokat okoz, amelyek csökkentik a viszonylag enyhe beavatkozások (pl. 3 hetes reszocializáció) eredményességének esélyét. A közelmúltban azonban Castrén és Rantamäki (2010) kimutatták, hogy hosszan tartó fluoxetin kezeléssel fokozni lehet a neuronális plaszticitást, így felvetődött annak lehetősége, hogy a reszocializáció és fluoxetin együttes alkalmazása csökkentheti a korai szociális depriváció negatív következményeit. Ezt az elképzelést folyó kutatásaink (a kísérlet lezárult, az eredmények feltárása még tart) igazolni látszanak.

3. Összefoglalás

Az agresszióknak, mint természetes viselkedési mintázatnak az idegrendszeri hátterét a 20.-század végéig meglehetősen pontosan tisztázták. Az agresszió abnormális megnyilvánulásainak laboratóriumi vizsgálata e század elején kezdődött el. Az itt bemutatott projekt ehhez a kutatási irányhoz kapcsolódik. Főbb megállapításai a következők: (1) humán pszichopatológiák etiológiai faktorainak modellezése abnormális agressziós mintázatok kialakulását eredményezik laboratóriumi rágcsálókban; (2) az egyes modellekben mutatott viselkedési mintázatok etiológiai faktor-specifikusak; (3) az emocionális válaszok alapján a glukokortikoid diszfunkció modell a humán instrumentális agressziót, a korai szociális depriváció modell a humán emocionális agressziót látszik modellezni; (4) a két modellben tapasztalt agresszió idegrendszeri háttere minőségi különbségeket mutat; (5) a két modell farmakológiai érzékenysége jelentős mértékben eltér. Saját kutatásaink számára új perspektívákat nyitnak a prefrontális kéreg szerepével, illetve a szociális faktorok és a neuronális plaszticitás összefüggéseivel kapcsolatos eredményeink.

4. Irodalom

Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol.* 2010;70: 289-297.

Chapple CL, Tyler KA, Bersani BE. Child neglect and adolescent violence: examining the effects of self-control and peer rejection. *Violence Vict* 2005; 20: 39–53.

Glenn AL, Raine A, Schug RA, Gao Y, Granger DA. Increased testosterone-to-cortisol ratio in psychopathy. *J Abnorm Psychol.* 2011; 120: 389-399.

Gregg TR, Siegel A. Differential effects of NK1 receptors in the midbrain periaqueductal gray upon defensive rage and predatory attack in the cat. *Brain Res.* 2003; 994: 55-66.

Halasz J, Zelena D, Toth M, Tulogdi A, Mikics E, Haller J. Substance P neurotransmission and violent aggression: the role of tachykinin NK(1) receptors in the hypothalamic attack area. *Eur J Pharmacol.* 2009; 611: 35-43.

Haller J, Kruk MR. Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 292-303.

Han Y, Shaikh MB, Siegel A. Medial amygdaloid suppression of predatory attack behavior in the cat: I Role of a substance P pathway from the medial amygdala to the medial hypothalamus. *Brain Res.* 1996; 716: 59-71.

Kim J, Cicchetti D. Longitudinal pathways linking child maltreatment, emotion regulation, peer relations, and psychopathology, *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51: 706-16.

Raine A, Lencz T, Bihrlé S, LaCasse L, Colletti P. Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 119-127; discussion 128-129.

Siegel A, Roeling TA, Gregg TR, Kruk MR. Neuropharmacology of brainstimulation-evoked aggression. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999; 23: 359-389.

Terburg D, Morgan B, van Honk J. The testosterone-cortisol ratio: A hormonal marker for proneness to social aggression. *Int J Law Psychiatry*. 2009; 32: 216-223.

Virkkunen M. Urinary free cortisol secretion in habitually violent offenders. *Acta Psychiatr Scand*. 1985; 72: 40-44.