

ZÁRÓJELENTÉS

A projekt célja az volt, hogy tisztázzuk a glukokortikoidok integráló szerepét három fő magatartási zavar kialakulásában, illetve azokat az idegrendszeri folyamatokat, amelyek ezen integráló hatást közvetítik. Az agresszív viselkedés monitorozására - a jól ismert rezidens-betolakodó teszt mellett -, az általunk kifejlesztett, glukokortikoid-függő abnormális agresszió modellt alkalmaztuk, amelyet a 2002. évtől kezdődően fejlesztettünk ki, és azóta intenzíven tanulmányozunk. A szorongás vizsgálatára, a jól ismert szorongásteszt mellett a szociális elkerülés modellt alkalmaztuk, amelyet 2004-ben fejlesztettünk ki, és 2006-ban (e projekt keretében) validáltunk farmakológiailag. A depresszió vizsgálatára eredetileg a krónikus enyhe stressz modellt terveztük alkalmazni, de technikai okokból erről le kellett mondanunk (ennek okát alább részletezzük). E helyett a modell helyett a krónikus szociális stressz modellt alkalmaztuk. Az eredetileg tervezett viselkedésbiológiai, biotelemetriás, és idegrendszeri (immunitokémiai) vizsgálatok mellett számos - nem tervezett - viselkedés-farmakológiai kísérletet is elvégeztünk, hogy a vizsgált jelenségeket még alaposabban jellemezzük.

A projekt keretében végzett vizsgálatokból eddig 22 publikáció született, amelyek összesített impakt faktora megközelíti a 80-at. Az eredményekből még további 4-5 publikáció írását tervezzük. Az eltelt rövid idő alatt (a publikációk jelentős része 2007-ben illetve 2008-ban született) a projekt keretében írt publikációkra több mint 100-szor hivatkoztak.

Az alábbiakban részletesen bemutatjuk az egyes al-projektek keretében született eredményeket, majd külön fejezetben mutatjuk be az egyes viselkedési jelenségek integrált szabályozására vonatkozó adatainkat.

1. AGRESSZIÓ

1.1. Stressz és agresszió

Előzmények. A stressz és agresszió összefüggéseire nézve már korábban több dolgozatot publikáltunk. Ezek arra a következtetésre vezettek bennünket, hogy az akut glukokortikoid stressz reakció hozzájárul a fajra specifikus, tehát normális agresszivitás kialakulásához, a krónikus glukokortikoid hipo-funkció ellenben abnormális agresszió-formák megjelenéséhez vezet. Ezek a megfigyelések, amelyeket a pályázatban részletesen bemutattunk, egyrészt jó egyezést mutattak a humán adatokkal, másrészt a kutatás során felhasznált agresszió modell alapjául szolgáltak.

Eredmények.

(1) Holand együttműködésben kimutattuk, hogy a stressz-választ szabályozó idegrendszeri folyamatok (nevezetesen a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg(HPA)-tengely), valamint az agressziót szabályozó idegi mechanizmusok (konkrétan a hipotalamikus támadási zóna) között egy pozitív visszacsatolós kapcsolat van, amelynek eredménye, hogy az *akut* stresszválasz fokozza az agresszív válaszok intenzitását, míg az agresszivitás tovább fokozza az akut stresszválasz erősségét [Kruk, Halasz, Meelis, Haller, Behav. Neurosci. 2004].

(2) Kimutattuk, hogy a glukokortikoid stresszválasz és az agresszió közötti kapcsolat csak akut kihívásos helyzetre igaz, mert hosszú időn keresztül együtt élő kolóniákban nem érvényesül [Mikics, Barsy, Haller, Horm Behavior, 2007].

(3) Sikertült igazolnunk, hogy bár az akut stressz reakció a "normális" agresszióformák megjelenését potenciózza, ez az agresszivitás abnormális jellegzetességeket kezd mutatni, ha a betolakodó hosszú időn keresztül a rezidens territóriumán belül marad [Haller, Mikics, Tóth, Halász, Physiol Behav, 2008]. Érdekes módon az agresszió abnormális jellegzetességeinek megjelenése egybeesett az akut stressz reakció lecsengési fázisával.

Az elért eredmények jelentősége. Ezek a kísérletek rávilágítottak a stressz-agresszió viszony komplexitására. A fent említett és korábbi munkáink alapján elkülöníthetővé váltak az akut és krónikus stresszválaszok magatartási következményei. Kihívásos helyzetben a

glukokortikoidok - nem genomiális mechanizmusokon keresztül - fokozzák az állatok agresszivitását, idővel azonban - a pozitív visszacsatolásos viszony nem tisztázott mechanizmusokon keresztül történő gyengülése által - a stresszválasz csökken, és abnormális agresszióformák jelennek meg. Ugyanez történik akkor, ha a glukokortikoidok szintézisét krónikusan gátoljuk.

1.2. A glukokortikoid függő abnormális agresszivitás idegrendszeri háttere

Előzmények. Korábban kimutattuk, hogy a glukokortikoid szekréció műtéti gátlása - mennyiségi vonatkozásban - nem fokozza az agresszivitást, ellenben abnormális agresszióformák megjelenéséhez vezet. Az kísérleti alanyok támadásait zömmel (az esetek 50-80%-ában) az ellenfél fejére, torkára, és hasára irányították, ami a kontrollonál csak elvétve fordult elő (az esetek kevesebb, mint 5%-ában). Ez a viselkedés jó analógiát mutat azokkal a humán megfigyelésekkel, amelyek az antiszociális személyiségzavarban jelentkező abnormális agresszióformákat gátolt akut stressz reaktivitáshoz kötötték.

Eredmények.

(1) Neurokémiai jellemeztük a hipotalamikus támadási zóna idegsejtjeit [Hrabovszky, Halász, Meelis, Kruk, Liposits, Haller, Neuroscience, 2005]. Ez a zóna az egyetlen olyan agyterület a patkánynál, ahonnan elektromos ingerléssel azonnali támadások válthatók ki. Bár a területet elektrofiziológiai és farmakológiai kísérletekben intenzíven vizsgálták, sőt, idegsejtjeinek számát, és szinapszisaik sűrűségét is leírták, az itt található idegsejtek neurokémiai jellegzetességei korábban nem voltak ismeretesek. Ez a munkánk tehát hiánypótló jellegű volt.

(2) Kimutattuk, hogy a szerotonerg neurotranszmisszió, amely a normális agresszióformák fontos szabályozó mechanizmusát képezi, nem befolyásolja a glukokortikoid hiányos állapotban jelentkező abnormális agresszióformákat [Haller, Tóth, Halász, Behav Brain Res, 2005].

(3) Megvizsgáltuk a prefrontális agykéreg aktivációját normális és abnormális agresszió során, és kettős festésekkel azonosítottuk az aktiválódott idegsejtek kemotípusát [Halasz, Toth, Kallo, Liposits, Haller, Behav Brain Res 2006]. Kimutattuk, hogy a normális agresszió során kialakuló aktivációs kép abnormális agresszió során jelentős változásokon megy keresztül; nevezetesen felborul a glutamaterg és GABAerg aktiváció közötti egyensúly.

(4) Holland együttműködésben megvizsgáltuk, hogy az általunk kidolgozott modellben észlelt jelenségek mennyire jellemzők egy másik abnormális agresszió modellre, nevezetesen a genetikai szelekcióval kialakított abnormális agresszióra [Haller, Tóth, Halász, de Boer, Physiol Behav, 2006]. A mi, és a holland együttműködő által kidolgozott abnormális agresszió modellben az agresszív viselkedés idegrendszeri háttere rendkívül hasonlóan bizonyult.

Az elért eredmények jelentősége. Elsőként sikerült igazolnunk azt, hogy a normális és abnormális agresszió idegrendszeri háttere jelentős mértékben különbözik, és sikerült kimutatnunk, hogy az eltérések három agyterületet érintenek: a raphe szerotonerg idegsejtjeit, az centrális amygdalát, illetve a prefrontális kortextet. Megjegyezzük, hogy az centrális amygdala szerepét korábbi, a pályázati munkát megelőző kísérletekben tisztáztuk. Az abnormális agresszió idegrendszeri hátterének vizsgálata lehetővé tette olyan új farmakológiai eszközök keresését, amelyek az abnormális agresszióformákat képesek gátolni.

1.3. Farmakológiai kísérletek

Előzmények. Amint az 1.2.-es pontnál leírtuk, sikerült tisztáznunk a glukokortikoid függő abnormális agresszió idegrendszeri hátterének néhány olyan jellegzetességét, amelyek alapján új kezelési eljárások keresése lehetségessé vált.

Eredmények.

(1) Sikerült igazolnunk, hogy azok a szerotonerg gyógyszerek, amelyek számos humán agresszióformában eredményesnek bizonyultak, nem csökkentik az agresszivitást az általunk kidolgozott agresszió modellben [Haller, Horváth, Bakos, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych, 2007]. Megjegyezzük, hogy (a) ugyanezek a gyógyszerek a normális (fajra specifikus)

agresszióformákat hatásosan csökkentették a mi körülményeink között, és (b) ugyanezek a gyógyszerek a klinikumban hatástalannak bizonyultak az antiszociális személyiség zavarban jelentkező agresszió esetében. Ezek a kísérletek farmakológiai eszközökkel igazolták azt, amit immunitokémiailag már korábban sikerült igazolnunk (lásd az 1.2.-es pont (2)-es alpontját).

(2) Két kísérletben igazoltuk, hogy a "substance P" neurotranszmisszió, és annak NK1-es receptora fontos szerepet játszik az abnormális agresszió szabályozásában [Halász, Tóth, Mikics, Hrabovszky, Barsy, Barsvári, Haller, Biol. Psych. 2008, és Halász, Zelena, Tóth, Haller J, Neuropsychopharmacology, 2008]. Megjegyezzük, hogy az NK1 receptor agresszivitásban játszott potenciális szerepére azok az idegrendszeri vizsgálatok irányították rá a figyelmünket, amelyeket az 1.2.-es pontban ismertettünk.

Az elért eredmények jelentősége. A farmakológiai kísérletek során sikerült azonosítanunk egy olyan potenciális új gyógyszer-célpontot (az NK1 receptort), amely az antiszociális agresszió kezelésében játszhat kiemelkedő szerepet. A pályázat szempontjából kiemelkedő jelentőségű, hogy ez a gyógyszer-célpont egyben a szorongás és depresszió új gyógyszer-célpontja is, ami mintegy aláhúzza annak a megközelítésnek az érvényességét, amely pályázatunk alap gondolata volt.

1.4. Összefoglaló munkák

A pályázat eredményeit három összefoglaló (ún. "Review") munkában tettük közzé, illetve vetettük össze a korábbi irodalommal [Haller, Mikics, Halasz, Toth, Eur J Pharmacol, 2005; Haller, Kruk, Neurosci Biobehav Rev 2006; és Haller, Mikics, Makara, Front Neuroendocrinol, 2008]. Ezek a munkák leírják a különböző agresszióformákat embernél és kísérleti állatoknál, tisztázzák azok idegrendszeri hátterét, illetve - kiterjesztve az agresszivitás során elért eredményeinket - a glukokortikoidok nem-genomiális mechanizmusainak szerepét a magatartás szabályozásában.

2. SZORONGÁS

2.1. Stressz és szorongás

Előzmények. Korábbi kísérleteinkben vizsgáltuk a stressz és a szorongás összefüggéseit, és sikerült két olyan módszert kidolgoznunk, amely az állatok természetes szorongása helyett (amelyet a jelenleg alkalmazott eljárások vizsgálnak) a stressz által kiváltott szorongás vizsgálatára alkalmasak. A kísérletek első fázisában ezeket az új eljárásokat vizsgáltuk tovább, különös tekintettel farmakológiai validálásukra.

Eredmények.

(1) "Szociális instabilitás" modellünkben (amelyet farmakológiailag korábban validáltunk; Haller, Baranyi, Bakos, Halász, Psychopharmacology, 2004) megpróbáltuk különválasztani a szociális instabilitás stressz- és szorongás-komponensét. A modell lényege, hogy az állatokat két héten keresztül váltakozva tartjuk izoláltan, illetve csoportban, és a csoportos tartás időszakaiban a csoport összetételét naponta változtatjuk. A modellt sikerült beállítanunk úgy, hogy a vér glukokortikoid tartalmával jól jellemezhető krónikus stresszállapot kialakuljon, és úgy is, hogy ez a krónikus stresszállapot ne jöjjön létre. A szociális instabilitás mindkét esetben szorongást idézett elő, ami azt sugallja, hogy a modellben létrejövő szorongás független a stresszállapot létrejöttétől [Baranyi, Bakos, Haller, Physiol Behav, 2005]. Technikai okokból ezt a modellt további kísérletekben már nem vizsgáltuk.

(2) A szociális elkerülés modellt farmakológiailag validáltuk, mint a stressz által kiváltott szorongás laboratóriumi modelljét. A modell lényege, hogy az állatokat egyszeri, erős stressz hatásának tesszük ki (elektromos áramütést kapnak), majd egy, a stresszhelyzettől teljesen különböző helyzetben (a szociális elkerülés tesztben) vizsgáljuk szociális szorongásukat. Ez a modell bizonyos értelemben hasonlít a kondicionált félelem teszthez, de eltér attól abban, hogy a szorongást nem a stresszre (sokkra) emlékeztető környezetben vizsgáljuk, tehát e modell esetében nem kondicionált, hanem inkább generalizált félelem mutatható ki. A stressz által kiváltott szociális szorongást négy szorongásgátló vegyület (klórdiazepoxid, diazepam, buspiron,

és fluoxetin) dózisfüggően csökkentette, egy szorongást fokozó anyag (mCPP) stressz alkalmazása nélkül kiváltotta, míg egy, a szorongás szempontjából közömbös vegyület, a haloperidol nem befolyásolta [Leveleki, Sziray, Levay, Barsvári, Soproni, Mikics, Haller, Brain Res Bull 2006].

(3) A szociális visszahúzóds modellnek alávetett állatokat különböző viselkedési tesztekben vizsgáltuk, a stressz alkalmazásától számítva 1-28 napon belül. Megállapítottuk, hogy a traumás stresszor (elektromos sokk) hatásai időben erősödnek, és a kifejlődő magatartási deficitek sok hasonlóságot mutatnak a poszt-traumás stressz zavar tüneteivel, különösen 28 nappal a stresszt követően. A következő magatartási deficiteket figyeltük meg: hipervigilancia (tárgy-temetés tesztben), félelmi reakciók sokkal asszociált környezetben (kontextuális kondicionált félelem teszt), erős autonóm reakciók sokkal asszociált környezetben (biotelemetriás vizsgálatok kontextuális kondicionált félelem tesztben), alvási zavarok (biotelemetriás vizsgálatok), szociális viselkedési zavarok (szociális visszahúzóds és rezidens betolakodó teszt), és új ingerekre való csökkent viselkedési válaszadás (porond és megemelt keresztpalló tesztek). Ezeket az eredményeket mostanában kezdtük el publikálni, egyelőre két cikkben [Mikics, Baranyi, Haller, Physiol Behav, 2008, és Mikics, Tóth, Varjú, Gereben, Liposits, Ashaber, Halász, Barna, Farkas, Haller, Psychoneuroendocrinology, 2008].

Az elért eredmények jelentősége. Sikerült kifejlesztenünk, és farmakológiailag validálnunk egy stressz által indukált szorongás tesztet, amelyet viselkedési, és élettani szempontból kiterjedten jellemeztünk. Ezt a tesztet a kifejlesztése óta eltelt rövid idő alatt már többen adaptálták, és sikerrel alkalmazták a szorongás kutatásában.

2.2. A stressz által előidézett szorongás idegrendszeri háttere

Előzmények. A 2.1. pontban bemutatott szociális elkerülés modell lehetőséget teremtett a stressz által indukált hosszan (legalább egy hónapig) fennmaradó szorongás idegrendszeri hátterének vizsgálatára.

Eredmények. Az itt bemutatott kísérletben a kontroll és traumás stressznek kitett állatokat szociális interakciónak vetettük alá, majd a c-Fos aktivációs marker vizsgálatával feltérképeztük az interakció által aktivált agyterületeket. A vizsgálatra egy hónappal a traumás stressz alkalmazása után került sor, tehát a hosszú távú, feltehetőleg neuronális plaszticitásra visszavezethető változásokat mutattuk ki [Mikics, Tóth, Varjú, Gereben, Liposits, Ashaber, Halász, Barna, Farkas, Haller, Psychoneuroendocrinology, 2008].

A szociális interakció kontrollokban aktivált minden olyan agyterületet, amely a szociális magatartás szabályozásában szerepet játszik, így aktiválta a prefrontális kortex 6 szubrégióját (mediális, ventrális és laterális orbitális kortextet, valamint a prelimbikus, infralimbikus, és cinguláris kortextet), az amygdala három szubrégióját (basolaterális, mediális, és centrális amygdalát), valamint a szerotonerg neuronokat tartalmazó raphe-t, illetve a noradrenerg neuronokat tartalmazó locus coeruleus-t. A traumás állatoknál a basolaterális és centrális amygdala aktivációja többszörösen felülmúlta azt, amit a kontrolloknál láttunk, és az aktiváció mértéke szignifikánsan korrelált a viselkedési tesztben mért viselkedési deficittel. Más agyterületek esetében nem találtunk különbséget a traumás és kontroll állatok között.

Az elért eredmények jelentősége. Sikerült kimutatnunk, hogy egy traumás stresszor hosszú távú változást idéz elő két, a félelem szabályozásában fontos szerepet játszó amygdala szubrégió stressz-érzékenyében. Tekintve, hogy más agyterületeken a traumás élmény nem idézett elő változásokat, és, hogy az amygdalában mért változások jól korreláltak a viselkedési deficittel, arra a következtetésre jutottunk, hogy a traumás élmény által előidézett szociális deficitekért a basolaterális és a centrális amygdala plaszticitása a felelős.

2.3. Farmakológiai kísérletek

Előzmények. Részben az idegrendszeri vizsgálatok eredményeire támaszkodva megvizsgáltuk azt, hogy farmakológiai eszközökkel milyen mértékben lehet gátolni a szorongást

általában, illetve a stressz által előidézett szorongást. Ezekben a kísérletekben elsősorban a cannabinoidokra koncentráltunk, mert ezek szerepe a szorongásban csak részben ismert.

Eredmények.

(1) Kimutattuk, hogy a glukokortikoidok, bár a stresszállapot kialakításában jelentős szerepet játszanak, a szorongás-tesztekben, akut kezelés után, csak kis mértékben befolyásolják az állatok viselkedését [Mikics, Barsy, Barsvári, Haller, Horm Behav, 2005]. A glukokortikoidok nem befolyásolták a szorongás "klasszikus" változóit, erős hatással voltak azonban az ún. kockázatfelmérő viselkedésekre.

(2) A traumák által előidézett viselkedési deficitek idegrendszeri hátterének vizsgálata a szerotonerg, noradrenerg, és glutamáterg neurotranszmisszióra irányította figyelmünket. Kimutattuk, hogy a raphe szerotonerg idegsejtjeinek szelektív kémiai roncsolása fokozta, míg a locus coeruleus noradrenerg idegsejtjeinek roncsolása gátolta a traumák viselkedési következményeinek kialakulását. Ha azonban mindkét idegsejt-típust roncsoltuk, a viselkedési hatások kialakultak, bizonyítva, hogy ezek a rendszerek modulálják, de nem idézik elő a viselkedési deficiteket [Sziray, Leveleki, Levay, Haller, Brain Res Bull, 2007]. Amikor azonban a glutamáterg neurotranszmissziót gátoltuk - akár a trauma, akár a viselkedési teszt előtt -, a viselkedési deficitek nem alakultak ki, bizonyítva, hogy a deficitek kialakulásában a glutamáterg neurotranszmisszió fontos szerepet játszik.

(3) A glutamáterg neurotranszmisszió fontos szerepe a cannabinoid jelátvitelre irányította figyelmünket, mert az utóbbi erős modulátora az előbbinek. Megjegyezzük, hogy a glutamáterg neurotranszmisszió gátlása - az erős mellékhatások miatt - nem alkalmazható terápiás céllal, míg a cannabinoid jelátvitel terápiás relevanciája egyre nyilvánvalóbb. A trauma viselkedési hatásait fokozták a cannabinoid agonisták, gátolták a cannabinoid antagonisták, és az antagonisták kivédtek az agonisták hatásait. Ugyanakkor a CB1 cannabinoid receptor génkiütött állatokban (CB1-KO) a kondicionált félelem nem alakult ki [Mikics, Dombi, Barsvári, Varga, Ledent, Freund, Haller, Behav Pharmacol. 2006]. Ezek az eredmények azt bizonyítják, hogy a traumák hatásainak kialakulásában a cannabinoid jelátvitel fontos szerepet játszik.

(4) Az irodalmi adatok tanulmányozása során feltűnt, hogy a cannabinoidok szorongásban játszott szerepének vizsgálata során, az egereken és patkányokon végzett kísérletek eredményei jelentősen eltérnek egymástól. Ezt a fajbéli különbséget nekünk is sikerült kimutatnunk. Kimutattuk továbbá, hogy a különbségért a GABA, illetve glutamát szinapszisokban található cannabinoid CB1 receptorok eltérő ligand érzékenysége a felelős [Haller, Mátyás, Soproni, Varga, Barsy, Németh, Mikics, Freund, Hájos, Eur J Neurosci. 2007]. Ezek az eredmények aláhúzzák a cannabinoidok szerepét a szorongás kialakulásában, és egyben rámutatnak arra, hogy a cannabinoid receptorok ligand érzékenysége faj-specifikus lehet.

Az elért eredmények jelentősége. Viselkedésbiológiai és idegrendszeri vizsgálataink eredményeinket felhasználva, viselkedés-farmakológiai eszközökkel tisztáztuk a szerotonerg, noradrenerg, és glutamáterg neurotranszmisszió stressz-indukálta szorongásban játszott szerepének viszonyát, és kimutattuk, hogy ebben a jelenségben a cannabinoid rendszer (amely a glutamáterg neurotranszmisszió fontos modulátora) fontos szerepet játszik.

3. DEPRESSZIÓ

Mint részjelentéseinkben leírtuk, a pályázatban vizsgálatra kiszemelt depresszió modell (a krónikus enyhe stressz) nem "működött" a mi kezeinkben. Ennek okát nem tudjuk, de megjegyezzük, hogy ez a modell érzékeny a lokális körülményekre, és a laboratóriumoknak csak egy részében működik. A kutatás utolsó évében sikerült ezt a modellt egy másikkal helyettesítenünk, amely - az előzetes vizsgálatok alapján - megbízható módon idéz elő depressziós tüneteket a mi állatainkban. Ez a modell krónikus szociális (alárendeltségi) stresszen alapul. A pályázatban vállalt kísérleteket elvégeztük, ezek eredményeinek elemzése azonban jelenleg is tart, ezért ezekről még nem tudunk beszámolni.

4. STRESSZ, AGRESSZIÓ, SZORONGÁS, ÉS DEPRESSZIÓ VISZONYA

Pályázatunk fontos pontja volt annak tisztázása, hogy a stressz milyen körülmények között alakít ki agressziót, szorongást, illetve depressziót, illetve, hogy a kialakított magatartási deficitek milyen viszonyban vannak egymással. Ebben a kérdésben az alábbi eredmények születtek (mivel az itt hivatkozott munkákat fennebb már idéztük, ezek újraidézését itt nem tartjuk szükségesnek).

(1) A hipotalamikus támadási zóna NK1 receptort viselő sejtjeinek irtása eltörölte az agresszivitást, rendkívül erősen gátolta a megemelt keresztpalló tesztben mért szorongást, és antidepresszáns hatású volt a Porsolt-féle kényszeres úszás tesztben. Mint már fent leírtuk, a hipotalamikus támadási zóna kulcsszerepet játszik az agresszív magatartás szabályozásában, amelyre az NK1 receptorok is erős befolyást gyakorolnak (1.3-as pont (2)-es alpontja). A saporin-konjugált "Substance P" által, ezen az agyterületen elvégzett specifikus irtás egyik meglepő eredménye az volt, hogy nemcsak az agresszió csökkent (gyakorlatilag nullára), de az állatok szorongása és depresszió-jellegű magatartása is. Úgy tűnik tehát, hogy a támadásban kiemelt szerepet játszó agyterület (illetve annak egy specifikus idegsejt-populációja) egyben a szorongás és depresszió szabályozásában is fontos szerepet játszik, ami a három viselkedés erős integrációjára utal.

(2) A glukokortikoid szekréció akut gátlásával fokozódott az állatok agresszivitása, és egyben a szorongás-tesztben mutatott kockázatfelmérő viselkedések időtartama is, ami megnövekedett szorongást jelez (1.1.-es pont (1)-es és (2)-es alpontja, valamint a 2.3.-as pont (1)-es alpontja). Ezek a viselkedési változások eltörlődtek, ha a glukokortikoid szekréció metiraponnal való gátlását glukokortikoid injekciókkal ellensúlyoztuk, tehát ezek a viselkedési hatások a glukokortikoidoknak tulajdoníthatók. Ezek a kísérletek igazolják az agresszió és szorongás szabályozása közötti szoros kapcsolatot, és egyben azt is mutatják, hogy ebben az integrált szabályozásban a glukokortikoidoknak fontos szerepe van.

(3) A traumatikus stressznek kitett állatoknak az agresszivitása - kihívásos helyzetben - fokozódott, ugyanakkor ezeknél az állatoknál hosszú időn keresztül fennálló szorongást is tapasztaltunk (2.1.-es pont (3)-as alpontja). A szorongás és agresszió szabályozása tehát itt is egymással összefüggésben történt, de a glukokortikoidok szerepe ebben az integrált szabályozásban legalábbis kérdéses, tekintve, hogy az állatok glukokortikoid szintjét - egy rövid átmeneti időszakot leszámítva - a trauma nem változtatta meg. Itt ismét kihangsúlyozzuk, hogy a traumás élmény és a viselkedési deficitek vizsgálata között ezekben a kísérletekben egy hónap telt el. Ezek a kísérletek rávilágítanak arra, hogy a szorongás és agresszió integrált szabályozása hosszú távon függetlenné válhat a glukokortikoidok szekréciójától. Az integrált szabályozás hátterében valószínűleg a neuronális plaszticitás áll. Ebben a vonatkozásban fontos megjegyeznünk, hogy a centrális amygdala kiemelt szerepet játszik mind az abnormális agresszió, mind a stressz által indukált szorongás szabályozásában (1.2-es, és 2.2-es pont). Nem kizárt tehát, hogy az agresszivitás és szorongás integrált szabályozásának hátterében a centrális amygdala plaszticitása áll.

(4) Kimutattuk, hogy az NK1 receptor blokkolói, amelyeket több gyógyszergyár szorongásgátlóként és antidepresszánsként fejleszt, az abnormális agressziót nagyon hatásosan gátolja, ami újabb bizonyítéka e három viselkedés integrált szabályozásának.