

CID LABORATÓRIUMI MODELLJE

– abnormális agresszió: a történelemtől a neurobiológiáig –

Haller József

az MTA doktora, osztályvezető
MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézete
haller@koki.hu

A Cid lényege: Corneille drámájának főhőse, Cid, a mór háborúk idején élt spanyol fiatalember, akinek egy apját ért sérelem (pofon) miatt kell elégtételt vennie kedvesének apján, ami nem mindennapi dilemma elé állítja:

*Kedvesemhez csakúgy hűség köt, mint apámhoz,
Ha bosszút esküszöm, meggyűlöl és elátkoz;
és megvetése sújt, ha tétlen maradok.
Így hát hűtlen leszek hozzá, szívem reménye,
Vagy méltatlan kezére*

Egyszerűbben: a kutyaszorítóból csak vesztésen kerülhet ki, mert ha bosszút áll, kedvese meggyűlöli, ha nem, méltatlanná válik a menyegzőre. Józan ésszel közelítve a kérdéshez, a dilemma abszurd (egy normális társadalmi közegben nem csattanhat el akkora pofon, hogy kötelezővé váljék a gyilkosság), mégis reális: számtalan irodalmi műből viszszafelelünk (újabb keletű példa rá az *Egy előre bejelentett gyilkosság története*), és nem teljesen idegen a hétköznapiaktól (erről alább bővebben lesz szó). Hogyan alakulhat ki egy ilyen abszurd dilemma? Hogyan születnek a Cidek, akik számára az ilyen dilemmáknak csak egy megoldása van: a gyilkosság?

A hős döntését a lovagi erkölcs és a lovagi életideál magyarázza, és az irodalmi kul-

túra keretein belül ez a magyarázat megáll a lábán, sőt, csodálatot ébreszt. A Cideket (Akhilleuszokat, Rolandokat stb.) máig élő nagyrabecsülés övezi, amelyet csak helyellközzel kezd ki a Don Quijoték iránt érzett – jóindulatú – ironia. Egy bizonyos kultúrkörön belül tehát a Cidek tetteit nemcsak értés, de megértés és szimpátia is övezi. Egy másik kultúrkörben viszont Cid tette bűntett, de pszichopatológiai kérdésként, sőt, neurobiológiai abnormitás következményeként is kezelhető. Mi volt Cid: hős, bűnöző vagy elmebeteg? Melyik kultúrkörnek „van igaza”, és melyik ismeri az igazi okokat? Kommunikálnak-e egymással a kultúrkörök?

A kultúra kontinuum

Egy ideális – vagy tökélyre fejlesztett – kultúra minden irányban átjárható: egyetlen területe sem produkál olyan eredményeket, amelyek összeegyeztethetetlenek a többi terület eredményeivel, bármely eredménye alkalmas egy másik kultúrkör eredményeinek mélyebb elemzésére (vagy tágabb perspektívából való értékelésére), és képviselői a tőlük távolabb álló kultúrkörök eredményeit beillesztik saját gondolkodásukba.

A példánál maradva: az a történelmi-társadalmi közeg, amelyben Cid élt, megma-

gyarázhatná lelki (pszichikai) fejlődését, illetve idegrendszerének azokat a sajátosságait, amelyek a gyilkosságot lehetővé tették. Fordított irányban haladva: Cid veleszületett – genetikailag determinált – idegrendszeri sajátosságai (elvégre a mór háborúban sem volt mindenki Cid) magyarázhatnák lelki fejlődését, és azt, ahogy egy társadalmi dilemmát kezel.

Nem nehéz felismerni, hogy kultúránknak az a tökéletes kontinuum, amely lehetővé tenné Cidnek egy ilyen tág keretbe ágyazott analízisét, még nem jött létre. A kontinuum hiánya részben érzelmi okokra vezethető vissza: egy irodalmi hős neurobiológiai indíttatású elemzése egyenesen blaszfémiaként hat, de sokan még a pszichikai jelenségek neurobiológiai megközelítését is visszatetszőnek érzik. A kontinuum hiányának okai azonban mélyebben gyökereznek az érzelmeknél. Az egyes kultúrkörök különböző időpontokban jöttek létre, különböző utakon fejlődtek, és az igazságot különböző módszerekkel kutatják, illetve ismerik fel és el. A kultúrkörök még nem „érték össze” sem fizikailag (a gondolkodásmódok távolságát értve ez alatt), sem eszmei érettségüket tekintve. Nem érték össze, de közelítenek – ez teszi lehetővé azt, hogy alábbiakban megpróbáljuk létrehozni Cid „globális” modelljét. Először „fentről” fogunk elindulni – a történelmi-társadalmi körülmények irányából – és a neurobiológiához fogunk megérkezni, majd „alulról” – a genetikai determináltság irányából – indulunk el, hogy megértjük a problémák kezelésének variánsait.

Cid megközelítése a történelem irányából

Nem véletlenül hangsúlyoztuk, hogy Cid a mór háborúk idején élt. Olyan társadalom

szülötte volt, amelynek a léte és jövője függött tagjainak agresszivitásától. Az egyik udvaronc így fogalmazta meg ezt:

*Nagy tettekhez szokott léleknek, nem vitás,
Az engedelem is lealacsonyodás.*

...

*S ha gyávább volna ő, akkor engedne csak.
Kívánd, hogy az a kar, mely hős a fegyverek közt,
Lemosni a hibát, kardjában legyen eszközt*

Egy prózaibb kor megfogalmazásában: aki kardjával keresi kenyerét, óhatatlanul kardjához kap, ha kritikus helyzetbe kerül. A kard igazsága már a gyerek Cidek agyába ég, mert harcosokat csak harcra neveléssel lehet „előállítani”. Mivel a tanulásnak sok pszichológus nagy fontosságot tulajdonít, az irodalom világából máris áthajóztunk a pszichológia vizeire: az agresszív környezet – és az agresszivitás honorálása – agresszív személyiséget hoz létre. Csak egy lépéssel kell továbblépnünk, hogy a gondolatkörbe bekapcsoljuk a neurobiológiát is. A háborút ugyanis nehéz megúszni traumák nélkül, a traumák pedig – különösen, ha gyerekkorban jelentkeznek – egész életen át kihatnak a stresszérzékenységre és az agyműködésre. A gyerekeknek mintegy háromnegyede fokozott stresszérzékenységgel reagál a traumára; ők felnőttkorban szorongásra és depresszióra lesznek hajlamosak (Gunnar – Vazquez, 2001; Cicchetti – Rogosch, 2001). A fennmaradó egynegyednél különös állapot alakul ki: az endokrin stresszválasz hosszú távú gátlás alá kerül, ami – pontosan meg nem értett idegrendszeri folyamatok révén – antiszociális személyiségszavharhoz és agresszivitáshoz vezet.

Cid genetikája

Nem mindenkiből lesz hős, sőt, a hősök meglehetősen ritkák. Agresszív környezet-

ben is nőnek fel galamblelkű nők és férfiak, akik soha nem lennének képesek egy pofon miatt meggyilkolni kedvesük apját. Egy (történelmi vagy szociális) helyzetre való reagálás, illetve hosszú távú következményei jelentős mértékben függenek azoktól a génektől, amelyekkel valaki születik. Agresszív és békés emberek – és állatok – között számtalan genetikai különbséget feltártak már; ezek közül talán a MAOA gén áll a legközelebb példánkhoz (Cidhez). A MAOA génje a monoamino-oxidáz enzim „A” típusát kódolja, amely a noradrenalin nevű idegrendszeri jelátvivő anyagot bontja az agyban, és ezzel lerövidíti a noradrenalin hatásának idejét. A noradrenalin agresszivitást fokozó hatását régóta ismerjük; konfliktushelyzetben az agyban (pontosabban a Locus coeruleusnak nevezett központban) nagy mennyiségű noradrenalin termelődik, és ez fokozza az agresszivitást (Haller és mtsai., 1998). Mint minden gén, a MAOA génje is polimorf, vagyis számtalan változatban fordul elő a humán populációban. Egy közelmúltban végzett vizsgálatban kiderült, hogy a gyerekkori traumák (agresszív környezetben való nevelkedés) akkor alakít ki agresszív személyiséget, ha az alany a MAOA génnek egy kevésbé hatékony változatát hordozza, aminek egy sajátos (erősebb) noradrenalin jelátvitel lesz a következménye (Craig, 2005). Tehát a MAOA génnek egy bizonyos változata (és az ezzel együtt járó agyműködési sajátosságok) alkalmassá teszik az alanyt arra, hogy „engedelmeskedjen” a környezet elvárásainak, vagyis hogy a harcra való nevelés magja termékeny talajra hulljon.

Cidet tehát a társadalmi környezet hozta létre, de genetikai sajátosságai tették lehetővé, hogy a társadalom hatásai érvényesüljenek, és a társadalmi, illetve genetikai hatások

egyetlen célpontban, az idegrendszeri folyamatokban konvergálnak.

Ciden túl

Talán nem szerencsés az abnormalis agresszió problémáját irodalmi hősökön keresztül megközelíteni. Egyrészt az irodalmi hősök (főleg a Cid-félék) bírják szimpátiánkat, másrészt nagyon partikuláris esetnek tűnnek. Vannak azonban más irodalmi hősök is, amelyek példáját sokkal könnyebb a társadalmi realitás talaján kezelni. Ilyen például Perry, Truman Capote nem kevésbé örökbecsű művének, a *Hidegvérrel*-nek a főhőse, aki egy rablótámadás során kiirt egy egész családot, a családfővel kezdve. Ő maga így vall erről:

„Én nem akartam bántani azt az embert. Úgy éreztem, hogy nagyon rendes ember... Igen, így éreztem egészen addig a pillanatig, amíg át nem vágtam a torkát.”

Capote megtörtént esetet dolgozott fel, s talán épp ezért iskolapéldáját nyújtja annak az esetnek, amelyről Cid kapcsán beszélünk. Perry agresszív környezetben nőtt fel, akár csak Cid, de nem történelmi, hanem társadalmi helyzetéből adódóan. Az átélt traumák miatt többszörösen sérült személyiséggé válik, akit mások szenvedése hidegen hagy. Ami egyéniségét igazán hátborzongatóvá teszi, éppen az a hidegvér, amely a regény címet is adta. Perry hidegvére már önmagában is sejteti, hogy a neurobiológiának köze volt tettehez. Az agresszivitással járó agresszív személyiségzavarnak – amelyet sokan gyerekkori traumákhoz kötnek – egyik fontos jellemzője az élettanilag is kimérhető és kimutatható hidegvér: a stresszérzékenység csökkenése, az alacsony autonóm reaktivitás (a pulzus alig nő meg kritikus helyzetekben), illetve (ezekkel összefüggésben?) az érzelmi

sivárság és a szociális élet deficitje (Raine, 1996; Sareen et al., 2004; Woodworth – Porter, 2002). A neurobiológiai érintettség még nyilvánvalóbbá válik társánál, akivel együtt törnek be a családhoz, és akit komoly agysérülés ért egy korábbi autóbaleset során.

Perry tulajdonképpen nem más, mint egy pervertálódott Cid: olyan ember, akinek tetteit nem teszik szükségszerűvé vagy elfogadhatóvá azok a történelmi körülmények, amelyek között él. Cid hős, Perry elmebetegbe hajló bűnöző, azonban az őket létrehozó környezeti, genetikai és agyműködési jelenségek valószínűleg nagyon hasonlóak voltak.

Bűn vagy betegség?

Az emberi társadalom az együttműködésre épül, ezért a szélsőségesen agresszív megnyilvánulások már önmagukban is felvetik az abnormitás gyanúját. Ezt a gyanút tovább erősíti, hogy a nagyon erős agresszivitás hátterében idegrendszeri elváltozások állnak. Manapság már szinte közhelyszámba megy, hogy az antiszociális személyiségzavar az ún. prefrontális kéregnek (az agykéreg szemgolyók feletti részének) a deficitjével jár együtt (Bassarath, 2001). Abnormális (nagyon súlyos) agressziót figyeltek meg más agyterületek károsodása esetén is (ilyen például a temporális agykéreg), és a szerotonerg jelátvitel zavara is agresszivitással jár (O’Keane et al., 1992). Az agressziót az emberi társadalom bűnként értékeli, és ennek megfelelően büntetéssel „kezeli”, a fenti megfontolások azonban arra utalnak, hogy az okok között biológiaiak is vannak – illetve bizonyos esetekben lehetnek –, ezért sokan orvosilag közelítenek a problémához. Eszmei síkon még dúl a harc az igazságügyi és orvosi kezelések hívei között, a gyakorlat szintjén azonban az

orvosi kezelés már régen polgárjogot nyert. Az ilyen kezelések sokféle agresszivitásprobléma esetén nyújtanak elfogadható megoldást, az antiszociális személyiségzavar esetében azonban rosszul állunk: egyelőre nincs olyan kezelés, amely a kellő mértékben és megbízhatóan kezelné a problémát. A legfőbb ok talán éppen az, hogy az idegrendszeri hátteret nem ismerjük a kellő mélységben. A humán megfigyelések értékét semmi sem kisebbítheti, de kétségtelen, hogy embereken – etikai megfontolások miatt – lehetetlen végére járni a kérdésnek.

Cid laboratóriumi modellje

Az első kérdés, amelyet feltettünk, az volt: lehetséges-e laboratóriumban modellezni az antiszociális személyiségzavart – illetve az ebben a zavarban jelentkező agresszivitást? „Alulról” – a neurobiológia oldaláról – közelítettük meg a kérdést: kiválasztottunk egy olyan endokrin zavart, amelynek sejtésünk szerint a legtöbb köze lehet az abnormális agresszió genéziséhez, majd ezt modelleztük, és megvizsgáltuk hatását az állatok viselkedésére. A kiválasztott endokrin zavar a stresszhormonok (glukokortikoidok) csökkent termelése volt. A választás oka kettős: (1) több olyan agressziótípus is van, amely csökkent glukokortikoid-termeléssel jár (antiszociális stressz zavar, poszttraumás stressz zavar, alkoholizmus stb.) (Dolan et al., 2001; Mason et al., 2001, Bergman – Brismar, 1994); (2) a glukokortikoidok a gének expresszióját változtatják meg, így jó esély van rá, hogy hosszú távú hiányuk megváltoztassa az idegrendszer működését, és ezúton idézzen elő viselkedési zavarokat. Első lépésben csökkentettük a laboratóriumi állatok glukokortikoidtermelését, majd megvizsgáltuk ennek viselkedési és egyéb hatásait. Meglepetésünkre

az állatok agresszivitása mennyiségi szempontból nem változott (agresszív helyzetben ugyanannyiszor harapták meg ellenfeleiket, mint a nem kezelt állatok), megváltozott azonban a támadások jellege (Haller et al., 2001). A kontroll (nem kezelt) állatok ellenfelek kevésbé sérülékeny testfelületeit támadták (háta és oldalakat). Ennek oka valószínűleg a veszélyes sérülésekkel szemben érvényesülő szelekciós nyomás (azok az állatok, amelyek vetélkedés során életveszélyes sérüléseket okoztak, valószínűleg kiszekelődtek az evolúció során). Ha hosszú távon gátoltuk a glukokortikoidok termelését, az állatok ellenfelek sérülékeny testfelületeit (fejét, torkát és hasát) kezdték támadni. Agresszivitásuk tehát felrúgta az állati agresszió szociális „játékszabályait” – vagyis antiszociálissá vált. E támadásokat a kezelt állatok kevésbé jelezték elő fenyegetésekkel (újabb „antiszociális” vonás), és a pulzusszámuk is kevésbé emelkedett meg, mint a kontrolloké (Haller et al., 2004). Mindehhez más szociális zavarok is járultak (például az ellenfél megismerését szolgáló, kölcsönös szaglászás időtartama csökkent). Egy endokrin zavar modellezése tehát az antiszociális három fontos tünetét idézte elő: az abnormális agressziót, a vegetatív és a szociális zavarokat. Az állatok egy kicsit úgy viselkedtek, mint Cid, illetve (mivel a hősiesség, önérzet stb., állatoknál nehezen értelmezhető) még inkább úgy, mint Perry: életveszélyes sérüléseket okoztak „érzelmi” felindulás jelei nélkül, mintegy magukba zárkozva (szociális kapcsolataikat korlátozva). További vizsgálatainkban az antiszociális agressziónak több más elemét is sikerült azonosítanunk (például a prefrontális kéreg és a szerotonerg jelátvitel működési zavarát)

(Halász et al., 2002, 2006; Haller et al., 2005, 2006). E jelenségek (abnormális agresszió, endokrin deficit, megváltozott prefrontális működés stb.) együttes jelentkezését más agressziómodellekben is sikerült fellelnünk (pl. agresszióra mesterségesen szelektált egértörzsekben) (Haller et al., 2006).

Zárzó

Cid „laboratóriumi modellezését” természetesen – némileg humorosnak szánt – metaforaként kell felfogni. Irodalmi hősök laboratóriumi modellezésére sem lehetőség, sem szükség nincsen. Perry „laboratóriumi modellezése” már szó szerint is felfogható: egy neurobiológiai deficitek által előidézett kóros állapot modellezése úgy tűnik, lehetséges, sőt szükséges is, ha ezt az állapotot meg akarjuk érteni, és ha a modell által szolgáltatott felismeréseket gyakorlati lépések (kezelések) szintjén akarjuk kamatoztatni. A kísérleti modell azon a feltételezésen alapul, hogy az abnormális agresszióknak létrehozható egy olyan globális modellje, amely magába foglalja a genetikát, neurobiológiát és társadalmi folyamatokat. A mi kísérleti modellünk ennek az átfogó modellnek természetesen csak apró eleme, és egyelőre számos – többé-kevésbé bizonytalan – feltételezést kell elfogadnunk ahhoz, hogy egy ilyen globális modell létrehozhatóságát egyáltalán el- és felismerhessük. A különböző tudományterületek – egyelőre még bizonytalan – összekapcsolása azonban felveti annak lehetőségét, hogy egy ilyen globális modell létrejöhet egyetlen – több kultúrkörre oszló, de egymással kommunikáló – kultúrán belül.

Kulcsszavak: *agresszió, antiszociális személység, MAO gén, prefrontális kéreg, trauma*

IRODALOM

- Bassarath Lindley (2001): Neuroimaging Studies of Antisocial Behaviour. *Canadian Journal of Psychiatry*. 46, 728–732.
- Bergman, Bo – Brismar, Bo (1994): Hormone Levels and Personality Traits in Abusive and Suicidal Male Alcoholics. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*. 18, 311–316.
- Cicchetti, Dante – Rogosch, Fred A. (2001): Diverse Patterns of Neuroendocrine Activity in Maltreated Children. *Development and Psychopathology*. 13, 677–693.
- Craig, Ian W. (2005): The Role of Monoamine Oxidase A., MAOA, in the Aetiology of Antisocial Behaviour: The Importance of Gene-Environment Interactions. *Novartis Found. Symp.* 268, 227–237.
- Dolan, Mairead – Anderson, I. M. – Deakin, J. F. (2001): Relationship Between 5-HT Function and Impulsivity and Aggression in Male Offenders with Personality Disorders. *The British Journal of Psychiatry*. 178, 352–359.
- Gunnar, Megan R. – Vazquez, D. M. (2001): Low Cortisol and a Flattening of Expected Daytime Rhythm: Potential Indices of Risk in Human Development. *Development and Psychopathology*. 13, 515–538.
- Halász József – Liposits Zs. – Kruk, M. R. – Haller J. (2002): Neural Background of Glucocorticoid Dysfunction-Induced Abnormal Aggression in Rats: Involvement of Fear- and Stress-Related Structures. *European Journal of Neuroscience*. 15, 561–569.
- Halász József – Tóth M. – Kalló I. – Haller J. (2007): The Activation of Prefrontal Cortical Neurons in Aggression. A Double Labeling Study in Rats. *Behavioral Neuroscience*. (In Print)
- Haller József – Halász J. – Mikics É. – Kruk, M. R. (2004): Chronic Glucocorticoid Deficiency-Induced Abnormal Aggression, Autonomic Hypoarousal, and Social Deficit in Rats. *Journal of Neuroendocrinology*. 16, 550–557
- Haller József – Horváth Zs. – Bakos N. (2007): The Effect of Buspirone on Normal and Hypoarousal-Driven Abnormal Aggression in Rats. *Physiology & Behaviour*. (In Print)
- Haller József – Tóth M. – Halász J. – De Boer, S. F. (2007): Patterns of Violent Aggression-Induced Brain C-Fos Expression in Male Mice Selected for Aggressiveness. *Physiology & Behaviour*. (In Print)
- Haller József – Tóth M. – Halász J. (2005): The Activation of Raphe Serotonergic Neurons in Normal and Hypoarousal-Driven Aggression: A Double Labeling Study in Rats. *Behavioural Brain Research*. 161, 88–94.
- Haller József – Van De Schraaf, J. – Kruk, M. R. (2001): Deviant Forms of Aggression in Glucocorticoid Hyporeactive Rats: A Model for 'Pathological' Aggression? *Journal of Neuroendocrinology*. 13, 102–107.
- Haller József. – Makara G. B. – Kruk, M. R. (1998): Catecholaminergic Involvement in the Control of Aggression: Hormones, the Peripheral Sympathetic, and Central Noradrenergic Systems. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 22, 85–97.
- Mason, John W. – Wang, S. – Yehuda, R. – Riney, S. – Charney, D. S. – Southwick S. M. (2001): Psychogenic Lowering of Urinary Cortisol Levels Linked to Increased Emotional Numbing and a Shame-Depressive Syndrome in Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder. *Psychosomatic Medicine*. 63, 387–401.
- O'Keane, Veronica – Moloney, E. – O'Neill, H. – O'Connor, A. – Smith, C. – Dinan, T. G. (1992): Blunted Prolactin Responses to D-Fenfluramine in Sociopathy. Evidence for Subsensitization of Central Serotonergic Function. *The British Journal of Psychiatry*. 160, 643–646.
- Raine, Adrian (1996): Autonomic Nervous System Factors Underlying Disinhibited, Antisocial, and Violent Behaviour. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 794, 46–59.
- Sareen, Jitender – Stein, M. B. – Cox, B. J. – Hassard, S. T. (2004): Understanding Comorbidity of Anxiety Disorders with Antisocial Behavior: Findings from Two Large Comorbidity Surveys. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 192, 178–186.
- Woodworth, Michael – Porter, Stephen (2002): In Cold Blood: Characteristics of Criminal Homicides As a Function of Psychopathy. *Journal of Abnormal Psychology*. 111, 436–445.