

Rola kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) w agresji u zwierząt

Bogdan F. Kania¹, Danuta Wrońska²

z Uniwersyteckiego Centrum Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Jagiellońskiego i Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie¹ oraz Wydziału Biologii i Hodowli Zwierząt Uniwersytetu Rolniczego w Krakowie²

Wprawdzie problem agresji znany jest od wieków w królestwie zwierząt i ludzi, to do obecnych jeszcze czasów definicja samego terminu ewoluuje i budzi kontrowersje u specjalistów. Z punktu widzenia psychologicznego agresja określa zachowania ukierunkowane i intencjonalne na zewnątrz lub do wewnątrz, mające na celu spowodowanie szkody fizycznej lub psychicznej. Tak definiując, rozróżnia się agresje: wrogą, instrumentalną, prospołeczną, indukowaną, odroczoną, przeniesioną, bierną oraz autoagresję. Definicja pospolita agresji mówi, że jest to zachowanie umyślnie działające na szkodę jednostki lub jej własności w celu zaspokojenia własnych potrzeb lub z powodów irracjonalnych. Ze znanych rodzajów agresji można by tutaj wymienić, takie jak: agresja werbalna, fizyczna, instrumentalna, wroga, międzyosobnicza, z przemieszczeniem (na obiekty zastępcze) oraz autoagresja. Na genetykę i kształtowanie zachowań agresywnych oraz dokonywanie przemocy na drugim żyjącym wywierają wpływ czynniki biologiczne (tkwiące w dalekiej przeszłości – genetyczne) związane też z temperamentem, społeczne (środowiskowe – emocjonalne, więzi uczuciowe do bliskich), poznawcze (w sferze umysłu) oraz psychologiczne. Agresja jest uwarunkowana genetycznie i zależy od wielu genów, podobnie jak inteligencja. Z punktu widzenia biologicznego agresja jest rodzajem popędu awersyjnego (unikania), czyli rodzajem zachowania się zwierząt (i ludzi) ograniczającym

swobodę innego osobnika (tego samego bądź odmiennego gatunku) albo skierowanym przeciwko jego życiu lub zdrowiu, jak to się zdarza w obronie przed napastnikiem (1). Z tego punktu widzenia dzieli się agresję na: wrodzoną, pomiędzy osobnikami męskimi (samcami), macierzyńską, powodowaną strachem, powodowaną gniewem lub rozdrażnieniem, terytorialną oraz instrumentalną.

W celu poznania szlaków neuralnych i regionów mózgu zaangażowanych w zachowania agresywne analizuje się – natychmiast po ich zaistnieniu – ekspresję genów, które zostają pobudzone aktami agresji.

Produktem natychmiastowym krótkotrwałego pobudzenia genu *fos* jest ekspresja białka c-Fos, które jest syntetyzowane w neuronach tuż po ich depolaryzacji (pobudzeniu). Ekspresja c-Fos daje się z łatwością uwidocznic metodą immunohistochemiczną, a liczba neuronów z ekspresją c-Fos w każdym regionie mózgu jest używana dla określenia stopnia pobudzenia tej okolicy mózgu. Analiza aktywności c-Fos pozwoliła na włączenie różnych regionów mózgu w zachowania agresywne: kory przedczołowej mózgu (PFC), pola przyśrodkowo-wzrokowego (MPOA), przegrody bocznej (LS), niektórych jąder podwzgórza, w tym podwzgórze przednie (AH), brzuszno-przyśrodkowe (VMH) i boczne (LH), jądra przykomorowego (PVN), przyśrodkowego i centralnego ciała migdałowatego (MsA et CeA), jądra łożyskowego (BNST), substancji

The role of gamma-aminobutyric acid (GABA) in animals aggression

Kania B.F.¹, Wrońska D.², University Center of Veterinary Medicine of Jagiellonian University and Agricultural University in Cracow¹, Faculty of Animal Science, Agricultural University in Cracow²

This review presents role of gamma aminobutyric acid (GABA), in animals behavior. GABA is the pre- and postsynaptic principal inhibitory transmitter in mammalian different regions of the brain, like hypothalamic attack area, limbic areas and dorsal raphe nucleus. Several psychiatric diseases manifested by fear, anxiety disorders or depression and also aggression, are contributed to the imbalance between GABA-ergic inhibition and glutamatergic excitation in the limbic areas: hypothalamus, hippocampus, amygdala and prefrontal cortex. Pharmacological and genetic investigations have shown that all GABA subtypes (GABA_A and GABA_B), and almost all glutamatergic receptors (NMDA, AMPA, kainite and metabotrope receptors – mGluR's), are involved in aggression behavior.

Keywords: GABA, aggression, behavior, animals.

szarej okołowodociągowej (PAG), miejsca sinawego (LC) oraz jądra grzbietowego przegrody (DRN; 2).

Wiele z wymienionych struktur mózgu jest zaangażowanych w zachowania agresywne u naczelnych, a często też u ludzi (2). Należy podkreślić, że struktury te nie są specyficzne dla wyzwalania zachowania agresywnego, ale są również zaangażowane w szeroki zakres innych zachowań społecznych, takich jak lęk, strach, ból, łączenie się w pary czy opieka macierzyńska. W znacznej liczbie te same struktury mózgowie są zaangażowane w różne typy agresji, ale są też pewne różnice w roli tych struktur. Szczególnie wtedy gdy zwierzę uczestniczy w agresji eskalowanej; wówczas aktywność niektórych struktur mózgu może być albo nadmierna, albo osłabiona.

Zależy to od modelu agresji nasilonej danego gatunku.

Substancja szara okołowodociągowa (PAG) jest np. angażowana zarówno w agresji między samcami, jak też w agresję eskalowaną. Jednak równoczesna aktywacja cFOS oraz elementu wychwytu białka (pCREB) sugerują udział PAG również w agresji macierzyńskiej. PAG jest angażowane w agresji specyficznej gatunkowo. Stopień pobudzenia PAG jest zmniejszany u zwierząt, które wykazują agresję eskalowaną w wyniku hodowli selektywnej na wysoki poziom agresji w porównaniu z liniami, które były selekcjonowane na niski poziom agresji (3).

GABA jest jednym z podstawowych neuroprzekazników hamujących w ośrodkowym układzie nerwowym, zarówno pre-, jak i postsynaptycznych. Początkowe prace zakładały że zniesienie aktywności GABA-ergicznego hamującego układu limbicznego powoduje nadmierną agresję (4). Porównanie stężenia GABA lub aktywność enzymów syntetyzujących GABA, tj. dekarboksylazę kwasu glutaminowego (GAD) w mózgu myszy samców *post mortem* i samic chomika, potwierdziło tę hipotezę. Zwierzęta agresywne wykazywały niskie stężenie GABA i niższą aktywność GAD w różnych strukturach mózgu, takich jak opuszka węchowa, prążkowie i ciało migdałowe, w porównaniu ze zwierzętami nieagresywnymi (5). Z drugiej strony zaś nokaut 65 kDa izoformy GAD (GAD65) u myszy mieszańców szczepów C57B/6 i CBA2, powodując obniżenie stężenia GABA w mózgu podczas rozwoju postnatalnego zwierząt po 4 tygodniach ich izolacji, powodował też hamowanie zachowania agresywnego mutantów w odniesieniu do samców intruzów (6). Na modelu eskalacji agresji wykazano zwiększenie ekspresji GAD65 i zwiększenie liczby GABA-ergicznego neuronów w niektórych regionach mózgu samców chomika poddanych przewlekłej procedurze stosowania steroidów androgenowych u zwierząt rosnących – AAS (7) albo wielokrotnym stosowaniu kokainy u rosnących chomików (8). Jedną z możliwości wyjaśnienia rozbieżności w uzyskanych danych dotyczących wpływu GABA na agresję, może być to, że działania te zależą od struktury mózgu, w której działa GABA, typu receptora, ale również od specyficzności kontekstu sytuacji odpowiedzialnej za wywołanie zachowania agresywnego.

Receptory GABA

Najogólniej rzecz ujmując, receptory GABA dzieli się na podtypy GABA_A oraz GABA_B. Receptory GABA_A są kanałami jonowymi bramkowanymi ligandem. Pobudzenie receptorów GABA_A – po związaniu

się z nimi GABA lub odpowiednich specyficznych agonistów – powoduje napływ jonów Cl⁻ do komórki i hiperpolaryzację jej błony plazmatycznej. Udział receptorów GABA_A w zachowaniu agresywnym wydaje się dobrze poznany, ale działania te (proagresywne albo przeciwoagresywne) są dość skomplikowane. Możliwe, że z powodu czynnościowej różnorodności, która z kolei zależy od heterogenicznego składu podjednostek receptora GABA_A.

Potrzeba powyżej 4 tygodni izolacji socjalnej, aby wywołać agresję u większości samców myszy, samców szczura i samic chomika (9). Osłabienie aktywności receptora GABA_A powodowane izolacją socjalną zwierząt jest być może wynikiem stężeń neurosteroidu allopregnenolonu, dodatniego modulatora allosterycznego receptorów GABA_A w korze czołowej, hipokampie i podstawno-bocznym ciele migdałowatym u samców myszy (10). Zastosowanie fluoksetyny (inhibitora wchłaniania zwrotnego serotoniny) zapobiegało obniżeniu stężenia allopregnenolonu i hamowało agresję u myszy socjalnie izolowanych (11). Poza tym u zwierząt po izolacji socjalnej (odosobnieniu) stwierdzano zmniejszoną wrażliwość receptorów GABA_A na dodatnie modulatory allosteryczne, takie jak barbiturany, neurosteroidy i benzodiazepiny (BDA; 12). Wyniki tych prac ilustrują logicznie fakt, że obniżenie aktywności receptorów GABA_A *via* redukcja allopregnenolonu uczestniczy w nasilaniu agresji powodowanej przez socjalną izolację zwierzęcia. Poza tym myszy selekcjonowane na eskalowane zachowania agresywne wykazują zmniejszony wychwyty BDA i również zredukowany zależny od GABA_A wychwyty jonów Cl⁻ (13). Tak więc osłabienie funkcji receptora może usposabiać osobniki do rozwinięcia zachowania agresywnego.

Przeciwieństwa takie, że agoniści i dodatnie modulatory allosteryczne receptora GABA_A mają rozległe wpływy na zachowanie agresywne, w zależności od dawki, rozciągają się od hamowania do nasilania (14). Allosteryczne dodatnie modulatory, takie jak benzodiazepiny, alkohol, barbiturany i neurosteroidy, zwiększają przekąźnictwo hamujące receptorów GABA_A. Dodatnie modulatory GABA_A były szeroko stosowane klinicznie w terapii lęku, drgawek, skurczów mięśniowych i zaburzeniach snu. Tymczasem środki te mają tak zwane działania paradoksalne i iniekcja benzodiazepiny może zwiększać agresję u chorych ludzi, w zależności od zastosowanej dawki, kontekstu i historii choroby pacjenta (15).

Alkohol działa jako dodatni modulator allosteryczny receptorów GABA_A i jest uważany za powód przemocy i agresji u ludzi częściej niż inne środki (16). Proagresywne działania allosterycznych

modulatorów dodatnich receptorów GABA_A zostały potwierdzone na wielu modelach zwierzęcych.

Benzodiazepiny i wiele neurosteroidów nasila zarówno agresję między samcami, jak i agresję matczyną u myszy i szczurów (17). Dawki niskie do średnich benzodiazepiny nasilają zachowania agresywne między samcami, natomiast dawki duże benzodiazepiny hamują agresję. Spożyty alkohol nasila agresję u około 30% samców myszy i szczurów, podczas gdy poziom agresji u pozostałych 70% osobników albo nie zmienia się, albo relatywnie obniża w porównaniu z poziomem podstawowym po zastosowaniu średnich dawek alkoholu (18). Te różnice indywidualne wydają się porównywalne do człowieka. Poza tym różnice w skłonności do eskalowania agresji wywołanej alkoholem mogą wynikać z odmienności czynnościowych i różnic w budowie receptorów GABA_A.

Równoczesne stosowanie alkoholu z allopregnenolonom u zwierząt podatnych na proagresywne działania alkoholu (podwyższające agresję, AHA) i zwierząt, u których alkohol agresji nie zwiększa (ANA), wywołuje różne reakcje (19). Poza tym, stymulacja farmakologiczna receptorów GABA_A w DRN nasila proagresywne działanie alkoholu i zwierzęta z AHA są bardziej wrażliwe na działania agonistów receptorów GABA_A takich jak muscimol niż zwierzęta ANA (20). Chociaż iniekcja muscimolu do DRN nie ma takiego wpływu na agresję u myszy nietraktowanych tym lekiem (20), a nawet hamuje międzysamczą agresję u szczurów (21).

Budowa receptora GABA_A

Receptor GABA_A jest receptorem pentamerycznym, zbudowanym z kombinacji 5 podjednostek. Istnieje 7 głównych rodzin podjednostek receptora (α , β , γ , δ , ϵ , θ , π). A niektóre rodziny receptora mają dodatkowe izoformy (α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3}). BDA wysycają specyficzne miejsca utworzone przez podjednostki α i γ , gdy receptory GABA_A zawierające albo podjednostki α_1 , α_2 , α_3 lub α_5 są wrażliwe na działania benzodiazepiny, to receptory GABA_A, które zawierają podjednostki α_4 lub α_6 nie są wrażliwe. Właściwości farmakologiczne receptorów GABA_A zmieniają się w zależności od składu podjednostkowego tych receptorów (22). Zaproponowano, że receptory GABA_A zawierające podjednostki α_2 uczestniczą w działaniu uspokajającym (23). Receptory GABA_A zawierające podjednostki α_1 wydają się pełnić kluczową rolę w pośredniczeniu proagresywnych działań BDA. Antagoniści tacy jak β CcT czy 3-PBC, którzy działają preferencyjnie na podjednostkę α_1 zawartą w receptorach GABA_A, hamowały działania nasilające

agresję midazolamu bądź alkoholu u myszy i szczurów (17). Poza tym 4-tygodniowa izolacja socjalna zmienia ekspresję podjednostek receptora GABA_A i samce myszy poddane izolacji socjalnej wykazują hamowanie ekspresji podjednostki α_1 w hipokampie i PFC w porównaniu z samcami hodowanymi grupowo (24). Oprócz tego – w porównaniu z samcami hodowanymi gupowo – samce po izolacji socjalnej miały obniżony poziom pojednostek α_2 i γ_2 oraz zwiększone stężenia mRNA kodującego podjednostki α_4 i α_5 w PFC (24). Agresja eskalowana po BDA jest eliminowana u myszy z mutacją punktową albo z mutacją podjednostki α_1 lub α_2 (25). Próby dotyczące rozdzielania roli każdej z podjednostek receptora GABA_A w pro- i antyagresywnych działaniach benzodiazepiny są w toku, konieczne są dalsze badania. Myszy z punktową mutacją miejsc wychwytu benzodiazepiny w podjednostkach α myszy z nokautem każdego z typów receptora GABA_A już zbadano (26). Myszy te umożliwiły analizowanie funkcji każdej z tych podjednostek w kontroli agresji.

Receptory GABA_B-ergiczne

Receptor GABA_B jest metabotropowym receptorem metabotropowym, który pośredniczy w ich działaniu mniej gwałtownym niż jonotropowy receptor GABA_A przez aktywację białek G typu G_{iα}– lub G_{oα}. Receptory GABA_B zlokalizowane są na zakończeniach tak pre-, jak i postsynaptycznych, i albo znoszą uwalnianie neuroprzebieżnika GABA przez hamowanie kanałów Ca²⁺ (presynaptycznych), albo wywołują wolny prąd postsynaptyczny (IPSC) przez aktywację oczyszczania kanałów K⁺ (27). W ostatnim czasie receptory GABA_B budzą zainteresowanie z uwagi na ich rolę w różnych chorobach psychiatrycznych, takich jak lęk, depresja i uzależnienia polekowe (28), ale rola receptorów GABA_B w zachowaniu agresywnym nie była obiektem wnikliwych analiz. Badania kliniczne dowodzą, że baklofen – agonista receptorów GABA_B – podany doustnie hamował prowokowanie agresji u ludzi którzy mieli w dzieciństwie początek choroby, podczas gdy to samo leczenie eskalowało zachowania agresywne u osobników kontrolnych w warunkach laboratoryjnych (29). Również u szczurów baklofen hamował nadmierne zachowanie agresywne-defensywne wywołane szokiem elektrycznym, głodem i podawaniem apomorfiny (30). Takahashi i wsp. (31), w przeciwieństwie do poprzednio cytowanych stwierdzili, że doukładowe stosowanie baklofenu wykazuje odwrotny kształt krzywej zależności dawka-efekt w agresji terytorialnej u myszy samców i niska dawka – do średniej

– baklofenu nasilała ich zachowania agresywne, podczas gdy dawki wyższe leku je hamowały, czemu towarzyszyła dyskoordynacja motoryczna. Jednym z miejsc będących celem dla baklofenu jest jądro grzbietowe przegrody, co mogłoby wyjaśnić nasilające agresję działania baklofenu. Wstrzyknięcie baklofenu do jądra grzbietowego przegrody nasila agresję międzyosobniczą i ten proagresywny wpływ baklofenu rozciąga się na różne szczepy myszy, takich jak szczep C57BL/6J i szczepy niehodowlane ICR lub CFW (32). Wybiórczy antagoniści receptorów GABA_B, tacy jak faklofen i CGP54626, blokują to proagresywne działania baklofenu. Mikrodializy *in vivo* wykazały, że pobudzenie receptorów GABA_B w jądrze grzbietowym przegrody zwiększało pozakomórkowe stężenie 5-HT w PFC (31). Tak więc fazowe pobudzenie neuronów 5-HT przez pośrednią modulację receptorów GABA_B może promować pewne typy nasilonego zachowania agresywnego myszy.

Piśmiennictwo

- Sadowski B.: *Biologiczne podstawy zachowania się ludzi i zwierząt*. Wyd. Nauk. PWN, Warszawa 2012, 424–442.
- Nelson R.J., Trainor B.C.: Neural mechanisms of aggression. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2007, **8**, 536–546.
- Haller J., Kruk M.R.: Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2006, **30**, 292–303.
- Mandel P., Ciesielski L., Maitre M., Simler S., Kempf E., Mack G.: Inhibitory amino acids, aggressiveness, and convulsions. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 1981, **29**, 1–9.
- Guillot P.V., Chapouthier G.: Intermale aggression, GAD activity in the olfactory bulbs and Y chromosome effect in seven inbred mouse strains. *Brain Behav. Res.*, 1998, **90**, 203–206.
- Stork O., Ji F.Y., Kaneko K., Stork S., Yoshinobu Y., Moriya T., Shibata S., Obata K.: Postnatal development of a GABA deficit and disturbance of neural functions in mice lacking GAD65. *Brain Res.*, 2000, **865**, 45–58.
- Schwartz J.J., Ricci L.A., Melloni R.H.: Interactions between the dopaminergic and GABAergic neural systems in the lateral anterior hypothalamus of aggressive AAS-treated hamsters. *Behav. Brain Res.*, 2009, **203**, 15–22.
- Ricci L.A., Grimes J.M., Knyshevski I., Melloni R.H.: Repeated cocaine exposure during adolescence alters glutamic acid decarboxylase65 (GAD65) immunoreactivity in hamster brain: correlation with offensive aggression. *Brain Res.*, 2005, **1035**, 131–138.
- Tóth M., Tulogdi A., Biro L., Soros P., Mikics E., Haller J.: The neural background of hyper-emotional aggression induced by post-weaning social isolation. *Behav. Brain Res.*, 2012, **233**, 120–129.
- Nelson M., Pinna G.: S-norfloxetine microinfused into basolateral amygdala increases allopregnenolone levels and reduces aggression in socially isolated mice. *Neuropharmacology*, 2011, **60**, 1154–1159.
- Pinna G., Dong E., Matsumoto K., Costa E., Guidotti A.: In socially isolated mice, the reversal of brain allopregnenolone down-regulation mediates the anti-aggressive action of fluoxetine. *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A*, 2003, **100**, 2035–2040.
- Pinna G., Costa E., Guidotti A.: Fluoxetine and norfloxetine stereospecifically facilitate pentobarbital sedation by increasing neurosteroids. *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A*, 2004, **101**, 6222–6225.
- Weerts E.M., Miller I.G., Hood K.E., Miczek K.A.: Increased GABA_A dependent chloride uptake in mice selectively bred for low aggressive behavior. *Psychopharmacology*, 1992, **108**, 196–204.
- Miczek K.A., Fish E.W., DeBold J.F.: Neurosteroids, GABA_A receptors, and escalated aggressive behavior. *Horm. Behav.* 2003, **44**, 242–257.
- Bond A.J., Curran H.V., Bruce M.S., O'Sullivan G., Shine P.: Behavioural aggression in panic disorder after

- 8 weeks' treatment with alprazolam. *J. Affect. Disord.*, 1995, **35**, 117–123.
- Miczek K.A., Faccidomo S., de Almeida R.M.M., Bannai M., Fish E.W., DeBold J.F.: Escalated aggressive behavior: new pharmacotherapeutic approaches and opportunities. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2004, **1036**, 336–355.
- Gourley S.L., DeBold J.F., Yin W., Cook J., Miczek K.A.: Benzodiazepines and heightened aggressive behavior in rats: reduction by GABA_A receptor antagonists. *Psychopharmacology*, 2005, **178**, 232–240.
- van Erp A.M.M., Miczek K.A.: Increased aggression after ethanol self-administration in male resident rats. *Psychopharmacology*, 1997, **131**, 287–295.
- Fish E.W., Faccidomo S., DeBold J.F., Miczek K.A.: Alcohol, allopregnenolone and aggression in mice. *Psychopharmacology*, 2001, **153**, 473–483.
- Takahashi A., Kwa C., DeBold J.F., Miczek K.A.: GABA_A receptors in the dorsal raphe nucleus of mice: escalation of aggression after alcohol consumption. *Psychopharmacology*, 2010, **211**, 467–477.
- van der Vegt B.J., Lieuwes N., van de Wall E.H., Kato K., Moya-Albiol L., Martinez-Sanchis S., de Boer S.F., Koolhaas J.M.: Activation of serotonergic neurotransmission during the performance of aggressive behavior in rats. *Behav. Neurosci.*, 2003, **117**, 667–674.
- Tan K.R., Rudolph U., Lüscher C.: Hooked on benzodiazepines: GABA_A receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci.*, 2011, **34**, 188–197.
- Löw K., Crestani F., Keist R., Benke D., Brünig I., Benson J.A., Fritschy J.M., Rüllicke T., Bluethmann H., Möhler H., Rudolph U.: Mplular and nneuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science*, 2000, **290**, 131–134.
- Pinna G., Agis-Balboa R.C., Zhubi A., Matsumoto K., Grayson D.R., Costa E., Guidotti A.: Imidazenil and diazepam increase locomotor activity in mice exposed to protracted social isolation. *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A*, 2006, **103**, 4275–4280.
- Newman E.L., Chu A., Bahamón B., Takahashi A., DeBold J.F., Miczek K.A.: NMDA receptor antagonism: escalation of aggressive behavior in alcohol-drinking mice. *Psychopharmacology*, 2012, **224**, 167–177.
- Rudolph U., Knoflach F.: Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABA_A receptor subtypes. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2011, **10**, 685–697.
- Bettler B., Kaupmann K., Mosbacher J., Gassmann M.: Molecular structure and physiological functions of GABA_A receptors. *Physiol. Rev.*, 2004, **84**, 835–867.
- Vlachou S., Markou A.: GABA_A receptors in reward processes. *Adv. Pharmacol.*, 2010, **58**, 315–371.
- Cherek D.R., Lane S.D., Pietras C.J., Sharon J., Steinberg J.L.: Acute effects of baclofen, a γ -aminobutyric acid-B agonist, on laboratory measures of aggressive and escape responses of adult male parolites with and without a history of conduct disorder. *Psychopharmacology*, 2002, **164**, 160–167.
- Rudissar R., Prous K., Skrebuhova-Malmros T., Allikmets L., Matto V.: Involvement of GABAergic neurotransmission in the neurobiology of the apomorphine-induced aggressive behavior paradigm, a model of psychotic behavior in rats. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.*, 2000, **22**, 637–640.
- Takahashi A., Shimamoto A., Boyson C.O., DeBold J.F., Miczek K.A.: GABA_B receptor modulation of serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus and escalation of aggression in mice. *J. Neurosci.*, 2010, **30**, 11771–11780.
- Takahashi A., Schilit A.N., Kim J., DeBold J.F., Koide T., Miczek K.A.: Behavioral characterization of escalated aggression induced by GABA_B receptor activation in the dorsal raphe nucleus. *Psychopharmacology* 2012, **224**, 155–166.

Prof. dr hab. Bogdan F. Kania, e-mail: b.kania@ur.krakow.pl