

TDK dolgozat

A vazopresszin szerepe az impulzív magatartás szabályozásában szűz és anyaállat Brattleboro patkányokban

Balogh Zoltán

Témavezetők:

Dr. Haller József, D.Sc., tudományos tanácsadó
Dr. Aliczki Manó, Ph.D., tudományos segédmunkatárs

MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Magatartásneurobiológiai Osztály,
Magatartásélettan és Stressz Kutatócsoport



Budapest, 2013

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	3
2. Bevezetés és célkitűzések	4
3. Anyagok és Módszerek	7
3.1. Kísérleti alanyok	7
3.2. Kezelések és dózisok.....	7
3.3. Tesztapparátus	7
3.4. Kísérleti procedúra	8
3.5. Kísérleti elrendezés	9
3.6. Statisztikai analízis	9
4. Eredmények	10
4.1. Az arginin-vazopresszin hatása az impulzivitásra szűz nőstényekben	10
4.2. Az arginin-vazopresszin hatása az impulzivitásra laktáló anyaállatokban	11
4.3. A klórdiazepoxid-kezelés hatása az impulzivitásra szűz nőstényekben	12
4.4. A klórdiazepoxid-kezelés hatása laktáló anyaállatokra	12
5. Megvitatás	14
6. Összefoglalás	16
7. Szerzői hozzájárulás.....	17
8. Irodalom	18
9. Köszönetnyilvánítás	22

1. Rövidítések jegyzéke

ACTH	adrenokortikotróp hormon (<i>adrenocortiotropic hormone</i>)
ANOVA	varianciaanalízis
AVP	arginin-vazopresszin
CDP	klórdiazepoxid
CRH	adrenokortikotróp hormont felszabadító hormon (<i>corticotopin-releasing hormone</i>)
GABA	gamma-amino-vajsav (<i>gamma aminobutyric acid</i>)
HPA	hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg tengely (<i>hypothalamus-pituitary-adrenal axis</i>)

2. Bevezetés és célkitűzések

Az arginin-vazopresszin (AVP vagy antidiuretikus hormon) egy 9 aminosavból álló peptid hormon, melyet a hypothalamus paraventricularis, illetve supraopticus magjának neuronjai termelnek (Sokol és mtsai., 1976; Rhodes és mtsai., 1981). A hormontermelő magok sejtjei a hormont a posterior hypophysisbe ürítik, ahonnan az a véráramba jut, majd a vérárammal a perifériás területekre ér, ahol fő élettani hatásait kifejti: növeli a vese distalis csatornáinak vízpermeabilitását, és ezzel a szervezet vízvisszatartását (Wade és mtsai, 1981; Flamion és mtsai., 1990).

Az AVP fenti hatásai mellett számos más élettani és magatartási folyamat szabályozásában is részt vesz, melyet bizonyít, hogy hiányának hatására jellemző élettani és magatartási profil alakul ki patkányokban. Mint az irodalmi adatok alapján ismert, az AVP fontos neuroendokrin szabályozó hatást fejt ki a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg-tengely (HPA-tengely, *hypothalamus-pituitary-adrenal axis*) működésére, a kortikotróp hormont felszabadító hormonnal (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) közösen serkenti a hypophysis adrenokortikotróp hormon (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) szintézisét és kibocsátását (Aguilera, 1994). Amellett, hogy szerepe akut stresszben is fontos, ugyanis AVP hiányában a hypothalamus paraventricularis magjának CRH tartalma megnövekedik (Sterrenburg és mtsai., 2011), krónikus stresszben az AVP kulcsfontosságú a magas ACTH szint kialakításában, ugyanis az kevésbé érzékeny a glükokortikoidok negatív visszacsatoló hatásaira (Dallman, 1993; Aguilera, 1994). AVP hiányában ezáltal krónikusan alacsony ACTH szint alakul ki (Makara és mtsai., 2012). A magatartást tekintve is jellemző változásokat okoz az AVP hiánya. Az AVP irodalmi adatok alapján a szociális viselkedés fontos modulátora (Stevenson és Caldwell, 2012), hiányában szociális változások tapasztalhatóak, pl. gátlódik a partner preferencia (Lim és Young, 2004), illetve anyai elhanyagolás alakulhat ki (Fodor és mtsai., 2012). AVP hiányában emellett más magatartásformák, érzelmi állapotok is változásokon mennek át, pl. kevésbé szorongó fenotípus alakul ki, illetve a depresszió mértéke is csökken bizonyos modellekben (Fodor és mtsai., 2012).

Irodalmi adatok szerint amellett, hogy az AVP-hez kötött hatások gyakran a kísérleti kontextustól függő módon alakulnak ki (Zelena és mtsai., 2009), igen erősen függnak a vizsgált egyed neuroendokrin állapotától is, elsősorban a nőstények oestrus-ciklusától. Ellés után, laktáló anyaállatokban az AVP rendszer korábbi vizsgálatok szerint aktiválódik (Caldwell és mtsai., 1987; Landgraf és mtsai., 1991). Ezt indirekt bizonyítják egyes

megfigyelések is, miszerint laktáló anyaállatokban az AVP-hiánya erőteljesen tompítja a HPA-rendszer aktivitását, mely magatartási változásokhoz is vezet (Fodor és mtsai., 2013).

Az AVP hiánya láthatóan egy sajátos magatartási és élettani profilt alakít ki patkányokban, mely profilra befolyást gyakorolnak a laktáció alatti sajátos élettani körülmények, melyek megváltoztatják az AVP aktivitást. Vizsgálatunk során az AVP-hiányos patkányokban kialakuló magatartási profil egy új elemét, az impulzív magatartást vizsgáltuk meg, illetve tanulmányoztuk a hatások laktáció okozta változásoktól való függését szűz nőstényekben látott hatásokkal szembeállítva.

Az impulzivitást a végrehajtásban szerepet játszó gátló funkciók csökkent működéséből fakadó magatartásformának tekintik, mely gyakran pszichiátriai zavarok kialakulásának oka, velejárója. Egy impulzív cselekedetet a funkcióvesztett gátlási folyamatok együttes megjelenése és az erős külvilági impulzusok determinálják. Ezt nagyban árnyalhatja az impulzivitásra való hajlam és a változó környezeti kontextus (Metcalfé és Mischel, 1999; Hofmann és mtsai., 2009). Az impulzivitásra fogékony egyedek esetén egy adott környezeti stimulus olyan erős késztetést ébreszthet egy cselekvésre, mely végrehajtása az adott környezetben vagy állapotban nem megfelelő az egyed céljainak eléréséhez. Funkcionális gátló folyamatok tarthatják korlátok között e késztetéseket, melyek nem megfelelő működésekor impulzív vagy kompulzív magatartás jelenhet meg (Koob és Volkow, 2010; Dalley és mtsai., 2011; Volkow és mtsai., 2011) (1. ábra). Az előbbi a kivárási hiányaként jelentkezhet, mely folyamán az egyed nem lesz képes megfelelően prognosztizálni cselekedeteinek következményeit, így nem lesz képes a közösség megfelelő tagjává válni, belátható tehát, hogy az erőteljes impulzivitás önmagában maladaptív.



1. ábra. Az impulzív és kompulzív magatartás kialakulása (Bari és Robbins, 2013 alapján).

Az impulzivitás összetett magatartásforma, mely több komponensből épül fel. Egyrészt az egyed nem képes egy cselekedetet vagy gondolatot visszatartani, visszafogni

annak negatív következményei ellenére, másrészt előnyben részesít egy azonnali kisebb jutalmat egy a jövőben várható nagyobb jutalommal szemben. Továbbá már az előtt cselekszik, hogy minden szükséges információ rendelkezésére állna a döntéshozatalhoz vagy előre gondolkodna (Eysenck és Eysenck, 1977; Patton és mtsai., 1995; Barkley, 1997; Evenden, 1999; Nigg, 2001). Attól függően, hogy melyik komponens kerül túlsúlyba, az impulzív magtartásnak két alapvető típusát különítjük el. Egy „lassúbb” formát, mely esetben az egyed mérlegeli a negatív következményeket, de ennek ellenére végrehajtja a cselekvést, illetve egy „gyorsabb” formát, ahol az egyed nem értékeli előre a lehetséges negatív következményeket (Swann és mtsai., 2002; Strack és Deutsch, 2004; De Young, 2010). Emellett az impulzivitás formái a gátlásban hiányos mechanizmus alapján is elkülöníthetők. Ez alapján megkülönböztetjük az impulzivitás azon alakját, melyben az éppen zajló vagy uralkodó motoros válasz gátlásának hiánya, illetve ahol egy motivációs komponens hajtotta cselekvés gátlásának hiánya a domináló hiány (Harnishfeger, 1995; Ainslie, 2001; Zelazo, 2002; Nigg és Casey, 2005; Castellanos és mtsai., 2006; Winstanley, 2006). Tanulmányunkban az impulzivitás ez utóbbi formáját vizsgáltuk, melyre a késleltetett jutalom paradigmát alkalmaztuk, mely paradigma általánosan alkalmazott az impulzivitás vizsgálatában (Antonelli és mtsai., 2013; Kayir és mtsai., 2013; Slezak és mtsai., 2013; Weafer és mtsai., 2013; Xu és mtsai., 2013). A módszer lényege, hogy megállapításra kerül, hogy az állatok egy későbbi nagyobb jutalmat milyen mértékben preferálnak egy korábbi kisebbel szemben, a későbbi nagyobb jutalom preferenciájában való csökkenés megnövekedett mértékű impulzivitást indikál.

Miután megvizsgáltuk, hogy az AVP-hiány milyen hatást fejt ki az impulzív viselkedésre tanulmányoztuk, hogy egy, az impulzivitást ismert módon befolyásoló kezelés eltérően fejt-e ki hatását AVP-hiányos körülmények között, illetve szűz vagy laktáló nőstényekben. Megvizsgáltuk tehát, hogy a GABAerg aktivitást növelő benzodiazepin szorongásoldó vegyületek, melyek irodalmi adatok szerint impulzivitást fokozó hatásokat fejtenek ki laboratóriumi rágcsálókban (Thiebot és mtsai., 1985; Wolff, 2002; Evenden, 2005), hogyan befolyásolják az impulzivitást AVP hiánya esetén anyaállatokban, illetve szűz nőstényekben.

3. Anyagok és Módszerek

3.1. Kísérleti alanyok

Vizsgálatainkban szűz, illetve anyaállat nőtény, felnőtt AVP-hiányos (*didi*), illetve AVP-t expresszáló (++) Brattleboro patkányokat használtunk fel, melyek az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetében működő tenyészetből származtak. Az állatok 12 órás fény-sötét ciklusban voltak elhelyezve, mely esetében a világos periódus reggel 8 órakor kezdődött. Standard hőmérséklet, illetve páratartalom volt beállítva az állattartó és a kísérleti szobában ($22 \pm 2^\circ\text{C}$, illetve $60\% \pm 10$). A szűz állatok egyesével kerültek elhelyezésre, míg az anyaállatok esetében azokat kölykeikkel helyeztük el, melyeknek számát 3 nőtény, illetve 3 hím egyedre redukáltuk, közvetlenül az ellést követően. Az állatok számára a kísérlet első napjától az utolsóig az ivóvíz korlátozás nélkül elérhető volt, míg a száraz táp mennyiségét 6 darab pelletre korlátoztuk naponta minden nőtény esetén (kb. 20 g). A táplálék megvonásból következő éhséget motivációs tényezőként használtuk fel a kísérlet során. A szűz és laktáló anyaállatok testtömegét naponta mértük, hogy biztosítsuk, tömegük nem csökken kiindulási tömegük 80% alá a táplálék megvonás következtében. Az anyaállatok utódainak tömegét, valamint minden állat vízfogyasztását is naponta regisztráltuk, mely az AVP hiányos alanyok vízfogyasztásának követésére szolgált. A kísérletek az Európai Közösség Tudományos Bizottságának előírásai szerint (86/609/EEC) és az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet Állatjóléti Bizottságának jóváhagyásával zajlottak le.

3.2. Kezelések és dózisok

A benzodiazepin klórdiazepoxidot (CDP) fiziológiás sóoldatban oldottuk, majd intrapritoneálisan (i.p.) 10 mg/kg-os dózisban, 1 ml/kg térfogatban injektáltuk az állatokba 15 perccel a magatartásvizsgálatok előtt.

3.3. Tesztapparátus

Vizsgálatainkat számítógép által vezérelt, automatizált operáns kondicionálást lehetővé tevő ketrecekben hajtottuk végre (Med Associates, St. Albans, VT, USA). A tesztapparátus ketrecek hangszigetelt fa dobozokban voltak elhelyezve, két infravörös érzékelőt tartalmazó lyukkal voltak ellátva a ketrec egyazon oldalán. Az infravörös érzékelő detektálta, ha az állat az orrát a mélyedésbe helyezte. A ketrecek az érzékelőkön túl belső világítással, illetve egy a két érzékelő között elhelyezkedő etetőtálcával és egy ahhoz kapcsolódó, 45 mg-os táplálék pelleteteket adagolni képes etetővel is el voltak látva. Az infravörös érzékelő jeleit a ketrecek irányító MED-PC IV (Med Associates, St. Albans, VT, USA) szoftver segítségével regisztráltuk. Vizsgálataink során az állatokat kondicionáltuk,

hogy ha azok valamely infravörös érzékelőbe helyezték orrukát a rendszer táplálék pelletet juttatott a kamrába az etetőből. Az állatok vizsgálataink során napi 30 percet töltöttek ugyanabban a kísérleti kamrában, majd visszakerültek saját ketrecükbe, ahol táplálékkal láttuk el őket.

3.4. Kísérleti procedúra

Vizsgálatunk egy öt napon át tartó *tréning fázissal* kezdődött, mely során a két infravörös érzékelő közül az egyik ingerlése minden esetben egy kis jutalmat (1 db táplálék pellet), míg a másik nagy jutalmat (5 db táplálék pellet) eredményezett. Az oldalpreferencia elkerülésének érdekében random került elrendezésre, hogy melyik oldalon található érzékelő ingerlése eredményezett nagy jutalmat. Miután az állat működésbe hozta az érzékelőt, majd megkapta a jutalmat, a kamravilágítás 30 másodpercre felgyulladt. Ezen időintervallum alatt az állat további jeleket adhatott le az érzékelők segítségével, mely regisztrálásra kerül, azonban ez nem eredményezett jutalmat. Ezt az intervallumot holtidőnek neveztük vizsgálataink során. A tréning fázist követően két pihenőnap utána teszt fázisnak vetettük alá kísérleti alanyainkat.

A *teszt fázis* 11 napon át tartott, mely során késleltetést iktattunk be a nagy jutalmat eredményező válasz leadása és a jutalom megérkezése közé. A kisebb jutalom ebben az esetben is azonnal megérkezett az etetőbe. A késleltetés alatt a kamra belső világítása bekapcsolt, az állat további jeleket adhatott le az infravörös érzékelőkön keresztül, melyek ugyancsak regisztrálásra kerültek, azonban nem eredményeztek jutalmat. A késleltetést progresszíven növeltük minden egymást követő napon (0, 10, 20, 30, 45, 60, 80, 100, illetve 120 másodperc). A 10. és 11. kísérleti napokon az állatok random elrendezésben mindkét nap vivóanyag vagy CDP kezelést kaptak úgy, hogy minden egyes állat mindkét típusú kezelésen átessen a két nap során.

A vizsgálatok során a magatartási változók két csoportját regisztráltuk. Az első csoportba tartozott a nagy jutalmat eredményező lyuk preferenciájának aránya, mellyel a nem impulzív válaszokat jellemeztük. A második csoportba az impulzív válaszok számát reprezentáló változókat soroltunk, a holtidőben, illetve a késleltetés alatti összes válasz számát, függetlenül, hogy melyik lyukon történt a válaszadás. Továbbá e két utóbbi változó összegét is megfigyeltük, mint inadekvát válaszok számát, mely az összes olyan választ jellemezte, mely nem eredményezett jutalmat.

3.5. Kísérleti elrendezés

Az 1. Kísérlet során AVP-hiányos nőtény patkányok impulzivitását vizsgáltunk a fenti procedúrában. A kontroll állatok AVP-t expresszáló patkányok voltak. Az állatok 5 nap részleges élelemmegvonást követően (melyet a vizsgálat alatt fenntartottunk) átestek a tréning, illetve teszt fázisokon, majd ezt követően a CDP-kezelés hatásait vizsgáltuk rajtuk a fenti elrendezésben.

A 2. Kísérletben hasonlóan jártunk el, mint az előzőekben, azonban ez esetben az alanyok anyaállatok voltak, melyek a tréningfázist megelőzően egységesen 4 nappal egy alom kölyökpatkány ellésén estek át.

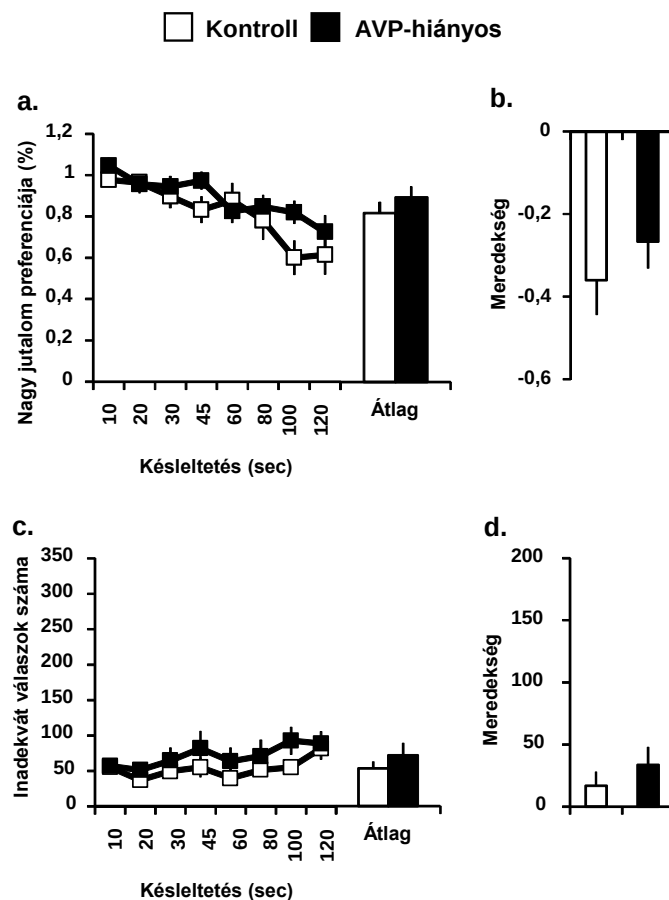
3.6. Statisztikai analízis

Az adatokat a MED-PC IV szoftver segítségével gyűjtöttük össze, majd a Microsoft Excel 2013-as verziójába egy saját fejlesztésű adatkezelő szoftverrel olvastattuk be (Pék Máté, Budapest). A nagy jutalom preferenciája esetében a késleltetési teszt napokon a változót az utolsó késleltetés nélküli napon mért adat arányában adtuk meg. A statisztikai elemzést a Statistica X (StatSoft, Tulsa, OK, USA) szoftverrel végeztük. A genotípus illetve a késleltetés hatásait a változókra ismételt méréses varianciaanalízissel (ANOVA) végeztük (1. faktor: genotípus, 2. (ismételt méréses) faktor: késleltetés), a post-hoc összehasonlításokat szignifikáns általános hatások esetén Duncan teszt segítségével végeztük. A változók késleltetés függvényében megadott görbéjének meredekségét a Microsoft Excel „meredekség” függvényével adtuk. A meredekség adatokat egy-utas ANOVA-val vizsgáltuk a későbbiekben. Szignifikáns különbségnek azt tekintettük, ha a p-érték nem érte el a 0,05-öt, marginális különbségnek tekintettük, ha az érték 0,05 és 0,1 között volt. Adatainkat átlag $\pm$ standard hibaként ábrázoltuk.

4. Eredmények

4.1. Az arginin-vazopresszin hatása az impulzivitásra szűz nőtényekben

A nagy jutalmat eredményező lyuk preferenciájára szűz Brattleboro nőtényekben a genotípus nem gyakorolt hatást ($F(1,18)= 1,53$; $p= 0,23$), csak a késleltetés ($F(7,126)= 13,66$; $p< 0,01$), a genotípus és a késleltetés között nem volt szignifikáns interakció ($F(7,126)= 1,82$; $p= 0,09$) (2a. ábra). Ezt megerősíti az a megfigyelés is, miszerint a két genotípus késleltetés-preferencia görbéjének meredeksége sem különbözött ($F(1,18)= 1,26$; $p= 0,28$) (2b. ábra).

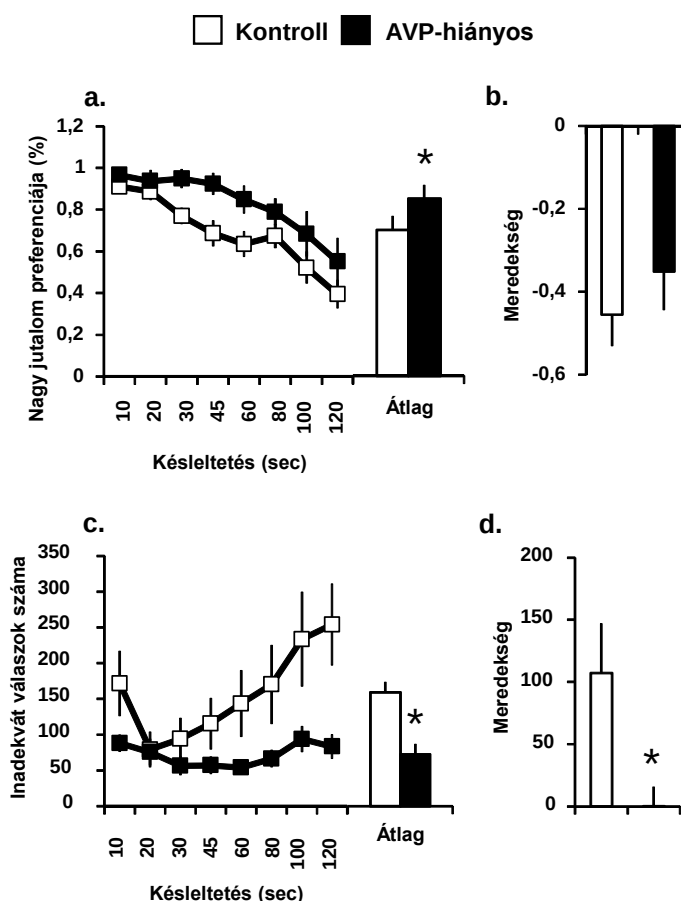


2. ábra. (a) A nagy jutalom preferenciája a késleltetés függvényében genotípusonként szűz nőtények esetén, illetve annak átlaga. **(b)** A két genotípus késleltetés-nagy jutalom preferencia görbéjének meredeksége. **(c)** Az inadekvát válaszok száma a késleltetés függvényében genotípusonként szűz nőtények esetén, illetve annak átlaga. **(d)** Az inadekvát válaszok görbéinek meredeksége genotípusonként.

A késleltetés alatt adott válaszok ($F(7,126)= 9,76$; $p< 0,01$), illetve az inadekvát válaszok ($F(1,18)= 6,38$; $p< 0,01$) számára is csak a késleltetés gyakorolt hatást, növelte azokat. A késleltetés alatt adott válaszok számára nem volt hatással a genotípus ($F(1,18)= 1,19$; $p= 0,29$), valamint a késleltetés és genotípus között sem fedeztünk fel interakciót ($F(1,18)= 1,54$, $p= 0,16$). Az inadekvát válaszok számát a ($F(1,18)= 1,09$; $p= 0,31$) a genotípus szintén nem befolyásolta, illetve ebben az esetben sem fedeztünk fel kapcsolatot a késleltetés és a genotípus között ($F(1,18)= 0,95$, $p= 0,47$) (2c-d. ábra).

4.2. Az arginin-vazopresszin hatása az impulzivitásra laktáló anyaállatokban

A nagy jutalmat eredményező lyuk preferenciáját a genotípus befolyásolta anyaállatokban ($F(1,18)= 5,13$; $p= 0,03$): vazopresszin hiányos anyaállatokban a nagy jutalmat eredményező lyuk preferenciája nőtt. Ez a preferencia a késleltetés növekedésével csökkent a genotípustól függetlenül ($F(1,18)= 22,09$; $p< 0,01$) (3a. ábra), a késleltetés-preferencia görbe meredeksége a genotípustól nem változott ($F(1,18)= 0,75$; $p= 0,39$) (3b. ábra).



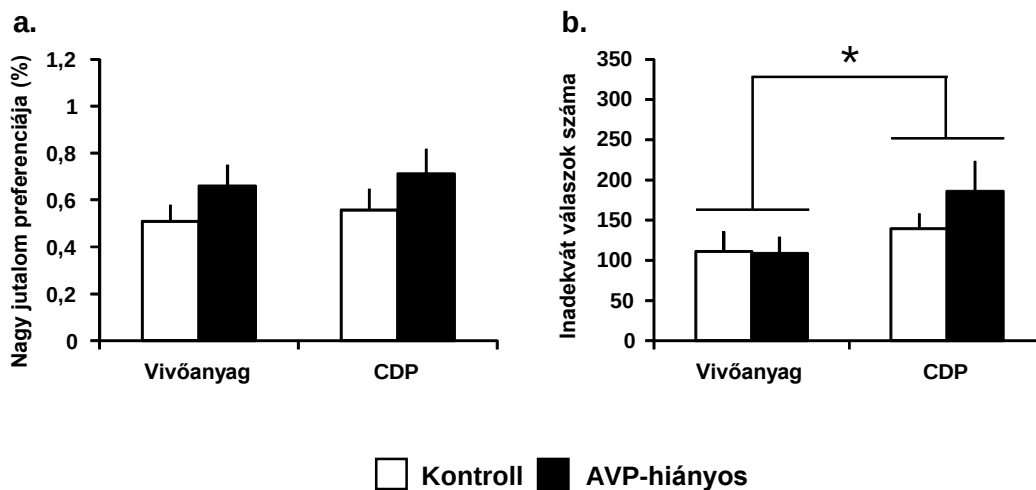
3. ábra (a) A nagy jutalom preferenciája a késleltetés függvényében genotípusonként anyaállatok esetén, illetve annak átlaga. **(b)** A késleltetés-preferencia görbe meredeksége. **(c)** Az inadekvát válaszok genotípusonkénti görbéi anyaállatok esetén, illetve annak átlaga. **(d)** Az inadekvát válaszok genotípusonkénti görbéinek meredeksége. *, szignifikáns különbség az AVP-t expresszáló egyedekhez képest ($p< 0,05$).

A holtidőben adott válaszok számát az AVP-hiány marginálisan szignifikáns módon csökkentette ($F(1,18)= 3,66$; $p= 0,07$), míg a késleltetés növelte azt ($F(4,72)= 12,64$; $p< 0,01$). A késleltetés és a genotípus hatásai között interakciót fedeztünk fel ($F(4,72)= 3,32$; $p< 0,01$), a vazopresszin hiányos anyák kevesebb ilyen jellegű választ adtak. A késleltetés alatti válaszok számát vizsgálva is csökkent impulzivitást mutatkozik a vazopresszin hiányos laktáló anyaállatokban, a késleltetés alatt adott válaszok és a genotípus között interakció van ($F(4,72)= 3$; $p< 0,01$). Ezt a megfigyelést erősíti az is, hogy a két genotípus késleltetés alatt

adott válaszainak görbéje meredekségében különbözik ($F(1,18)= 4,09$; $p= 0,05$), az jóval alacsonyabb AVP-hiányos állatokban. A vazopresszin hiányos anyák csökkent impulzivitása az inadekvát válaszok számában látható csökkenésből is megmutatkozik ($F(4,72)= 3,46$; $p= 0,07$). A késleltetés és a genotípus között kapcsolat áll fenn ($F(4,72)= 4,24$; $p< 0,01$), az AVP-hiányos anyák esetében ez a változó nem mutat olyan mértékű növekedést, mint AVP-t expresszáló egyedekben (3c. ábra). Az inadekvát válaszok genotípusonkénti görbéi is ezt erősítik, AVP-hiányos anyák esetében ennek meredeksége alacsonyabb ($F(1,18)= 4,09$; $p= 0,05$) (3d. ábra).

4.3. A klórdiazepoxid-kezelés hatása az impulzivitásra szűz nőstényekben

A nagy jutalmat eredményező lyuk preferenciáját nem befolyásolja sem a genotípus, sem a CDP kezelés, sem a kettő interakciója ($F_{\text{genotípus}}(1,18)= 1,57$; $p= 0,22$; $F_{\text{kezelés}}(1,18)=0,47$; $p= 0,49$; $F_{\text{interakció}}(1,18)= 0,01$; $p= 0,92$) (4a. ábra). A holtidőben adott válaszok számát a kezelés növelte ($F_{\text{kezelés}}(1,18)= 4,70$; $p= 0,04$) ez a hatás azonban genotípustól függetlenül jelentkezett, vagyis a kezelés attól függetlenül növelte az impulzivitás mértékét. A késleltetés alatt adott válaszok számát ($F_{\text{kezelés}}(1,18)= 9,99$; $p< 0,01$) és az inadekvát válaszok számát ($F_{\text{kezelés}}(1,18)= 17,97$; $p< 0,01$) szintén genotípustól független módon növelte a CDP-kezelés (4b. ábra).

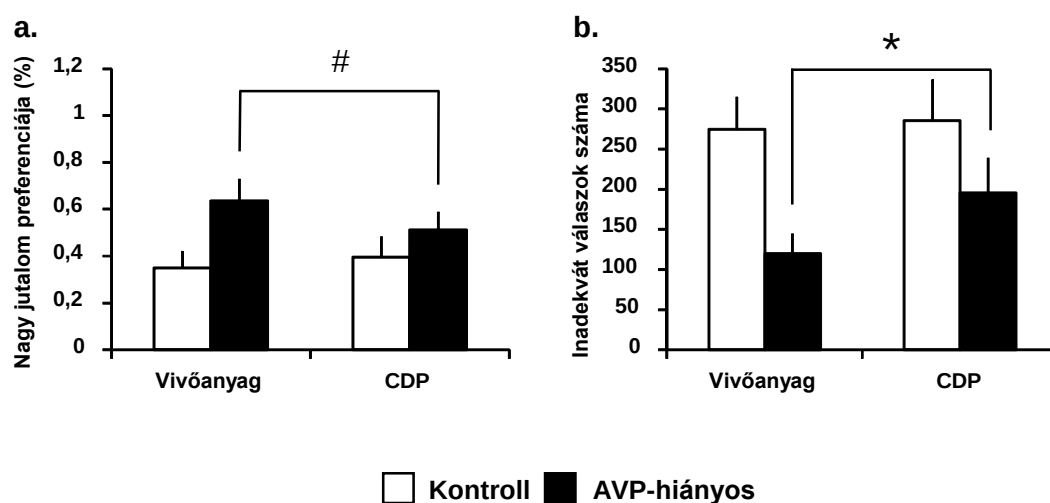


4. ábra (a) A nagy jutalmat eredményező lyuk preferenciája vivőanyag és a CDP-kezelés esetén genotípusonként szűz nőstényekben. **(b)** Az inadekvát válaszok száma vivőanyag és a CDP-kezelés esetén genotípusonként szűz nőstényekben. *, szignifikáns különbség a jelölt csoportok között ($p< 0,05$).

4.4. A klórdiazepoxid-kezelés hatása laktáló anyaállatokra

A nagy jutalmat eredményező lyuk preferenciája vazopresszin hiányos anyaállatokban magasabb volt vizsgálataink során ($F_{\text{genotípus}}(1,18)= 4,14$; $p= 0,05$). A CDP a vazopresszin hiányos nőstényekben csökkentette ezt a változót, míg ezt a hatást a vad típusú nőstényekben nem tapasztaltuk (5a. ábra). A holtidőben adott válaszok száma a vazopresszin hiányos

nőtényekben alacsonyabb volt ($F_{\text{genotípus}}(1,18) = 4,42$; $p = 0,04$). A CDP kezelés növelte az impulzivitást, míg AVP-t expresszáló anyaállatokban nem volt meg ez a hatás. A késleltetés alatt adott válaszok száma a vazopresszin hiányos nőtényekben alacsonyabb volt, melyet a CDP-kezelés megnövelt ($F_{\text{kezelés}}(1,18) = 7,86$; $p = 0,01$), azonban a genotípus ezt a hatást nem befolyásolta ($F_{\text{genotípus}}(1,18) = 1,95$, $p = 0,17$). Az inadekvát válaszok számát a vazopresszin hiányos nőtényekben a CDP-kezelés növelte, tehát az impulzivitásuk növekedett ($F_{\text{interakció}}(1,18) = 4,44$; $p = 0,49$). A vad típusú nőtényekben ilyen jellegű hatást nem tapasztaltunk (5b. ábra).



5. ábra (a) A nagy jutalmat eredményező lyuk preferenciája vivőanyag és a CDP kezelés esetén genotípusonként anyaállatokban. **(b)** Az inadekvát válaszok száma vivőanyag és a CDP kezelés esetén genotípusonként anyaállatokban. *, szignifikáns különbség a jelölt csoportok között ($p < 0,05$); #, marginális szignifikáns különbség a jelölt csoportok között ($0,05 < p < 0,1$).

5. Megvitatás

Szűz nőtény egyedekben az AVP hiánya nem gyakorolt hatást az impulzív viselkedésre, ugyanis az sem a nem-impulzív válaszok arányát, sem az impulzív válaszok számát nem befolyásolta. Ezzel szemben AVP-t nem expresszáló anyaállatok magasabb arányban adtak nem-impulzív válaszokat vizsgálatainkban. Emellett az impulzív válaszok száma minden vizsgált változó tekintetében alacsonyabb volt ezekben az állatokban, és nem mutatott olyan jellegű növekedést a késleltetések növelésére, mint az AVP-hiányban nem szenvedő kontroll alanyokban. Benzodiazepin kezelés szűz nőtényekben az impulzív válaszok számának növekedéséhez vezetett. Ez a hatás független volt az AVP jelenlététől. Érdekes módon ugyanez a kezelés azonban anyaállatokban csak az AVP hiányában volt képes kialakítani ezt a hatást, illetve ezekben az állatokban csökkentette a nem impulzív válaszok arányát is.

Irodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy az impulzív magatartást befolyásolhatja az egyed sajátos neuroendokrin állapota (Jentsch és Taylor, 2003; Spivey, 2009). Ezt a kérdést a világon elsőként vizsgáltuk az AVP impulzivitásra gyakorolt hatásaival való összefüggéseiben. Eredményeink szerint bebizonyítottuk, hogy szűz nőtény patkányokban az AVP feltehetőleg nem vesz részt az impulzivitás szabályozásában, ugyanis az nem befolyásolta az állatok magatartását a késleltetett jutalom paradigmában. A szűz nőtényeknél tapasztaltakkal szemben laktáló anyaállatokban az AVP azonban fontos szerepet tölthet be az impulzivitás szabályozásában, ugyanis annak hiánya csökkent impulzivitáshoz vezetett, mely mind a jutalom előtti késleltetések toleranciájában, mind az impulzív válaszok mértékének visszaszorulásában jelentkezett. Kijelenthetjük tehát, hogy az anyaállatok sajátos neuroendokrin státusza mintegy „bevonja” az AVP-t az impulzív magatartás szabályozásába. Eredményeinkhez hasonlóakat egyelőre az irodalomban nem közöltek, azonban hatásaink jellege összhangban van egyes korábban megismert AVP által indukált magatartási és élettani hatásokkal, melyek szerint annak hatásai máshogy alakulnak ki szűz nőtényekben, mint a sajátos neuroendokrinológiai állapotban lévő anyaállatokban (Caldwell és mtsai., 1987; Landgraf és mtsai., 1991; Fodor és mtsai., 2013).

A GABAerg jelátvitel benzodiazepin-indukált serkentésével növelhető az impulzív válaszadás mértéke (Thiebot és mtsai., 1985; Wolff, 2002; Evenden, 2005), melyet vizsgálatainkban is megerősítettünk. Az irodalomban elsőként vizsgáltuk meg az AVP-vel való összefüggésben a benzodiazepinkezelés impulzivitásra gyakorolt hatásait, mindezt tekintettel az állatok neuroendokrin státuszára. Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy az

anyaállatokra jellemző sajátos élettani állapotok egy AVP-hez kötött mechanizmuson át érzéketlenné teszik az állatok impulzivitását szabályozó mechanizmusokat a benzodiazepinek hatásaira, ugyanis ilyen hatások csak az AVP hiányában jelentkeztek. Ennek az AVP-GABA kölcsönhatásnak hátterét egyelőre jelen tanulmányban nem vizsgáltuk, azonban nem kizárható, hogy azok mögött az AVP ismert, GABAerg aktivitást befolyásoló hatásai állhatnak (Ramanathan és mtsai., 2012).

Összehasonlítva az impulzív válaszok mértékét jellemző inadekvát válaszok alakulását érdekes különbség adódik a szűz és laktáló nőtények között. Míg előbbiek esetében – az AVP jelenlététől függetlenül – ez a változó csak enyhe növekedést mutat, anyaállatokban az AVP-t expresszáló állatokban erőteljesen megnövekszik, szemben az AVP hiányos anyaállatokkal, melyek esetében a változó értéke a szűz nőtényekhez hasonlóan alakul (lásd 2c., illetve 3c. ábra). Mindez alapján elképzelhető, hogy laktáló állatokban az AVP bekapcsolódva az impulzivitás szabályozásába impulzivitást növelő hatásokat alakít ki, azonban, mintegy ezt kiegyensúlyozva, az impulzivitást továbbnövelő benzodiazepin hatásokra való érzékenységet gyengíti. A benzodiazepinek anyákban kialakuló hatásaival kapcsolatban feltehető azonban az is, hogy a vívőnyagkezelt laktáló nőtényekben tapasztalt erőteljesebb impulzivitást a benzodiazepinkezelés már nem volt képes tovább növelni, azaz plafonhatás alakult ki. Ennek a kérdésnek további vizsgálata mindenképpen indokolt.

Összefoglalásként eredményeink alapján elmondható, hogy míg szűz egyedekben nem befolyásolja az impulzivitást, anyaállatokban jelentős tényező az AVP az impulzív magatartás szabályozásában, feltehetőleg elsősorban az impulzivitás kialakulását serkenti. Feltételezhető továbbá, hogy az AVP anyaállatokban az impulzivitás egyensúlyát GABAerg mechanizmusokra gyakorolt hatásokon keresztül is befolyásolja, érzéketlenné teszi az impulzivitást szabályozó mechanizmusokat egyes impulzivitást növelő hatásokra. Jelen eredmények bővítik az impulzivitás kontrolljának ismereteit, felhívva a figyelmet egy új tényezőre, az AVP-re, mely az egyedek neuroendokrin állapotától függően többek között a GABAerg jelátvitel hangolásán keresztül szabályozhatja az impulzív viselkedést.

6. Összefoglalás

Korábbi tanulmányok szerint a vazopresszin (AVP) jelentős szerepet tölt be a magatartás szabályozásában, mely hatást a neuroendokrin státusz befolyásolja. Vizsgálataink során az AVP impulzív magatartásra gyakorolt hatásait vizsgáltuk AVP-t nem expresszáló szűz nőtény, illetve anyaállat Brattleboro patkányokban, tanulmányozva az anyasággal járó hormonális állapot hatásait is. Az impulzivitás vizsgálatára a késleltetett jutalom paradigmát alkalmaztuk, melyben regisztráltuk, hogy az állatok egy későbbi nagyobb jutalmat preferálnak-e egy korábbi kisebbel szemben. Vizsgáltuk továbbá, hogy az AVP befolyásolja-e a korábbi adatok szerint az impulzivitást fokozó benzodiazepin (klórdiazepoxid, CDP, 10 mg/kg) kezelés hatásait. Vizsgálatainkban az AVP hiánya nem befolyásolta az impulzivitást szűz nőtényekben, azonban anyákban csökkent mértékű impulzivitást alakított ki. Emellett anyaállatokban a CDP kizárólag AVP hiányában növelte az impulzivitást, míg szűz nőtényekben AVP-től független módon alakult ki a hatás. Eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy az AVP kizárólag az anyaállatok impulzivitásának szabályozásában vesz részt, azt szűz nőtényekben nem befolyásolja. Továbbá az AVP hiánya érzékennyé teszi az anyaállatokat az impulzivitást befolyásoló GABAerg mechanizmusokra, míg szűz állatokban nem figyelhető meg hasonló AVP-GABA interakció. Eredményeink hozzájárulnak az AVP anyai impulzivitás szabályozásában betöltött fontos szerepének tisztázásához.

7. Szerzői hozzájárulás

1. Diákköri munkám során csatlakoztam az arginin-vazopresszin (AVP) magatartási hatásait vizsgáló projecthez, melynek keretein belül részt vettem egy az impulzivitásra gyakorolt AVP-hatásokat vizsgáló kísérletsorozatban, melyben vizsgáltuk a hatások neuroendokrin állapottól való függését is.
2. Részt vettem a kísérletsorozat vizsgálatainak, a kísérleti protokollok megtervezésében, kiválasztásában témavezetőim segítségével.
3. Témavezetőmmel közösen végeztem a magatartáskísérleteket, illetve az ezekhez szükséges kezeléseket, majd részt vettem az adatok elemzésében, az eredmények interpretálásában is.
4. Eredményeim szerint az AVP laktáló nőstényekben fontos szabályozója az impulzív viselkedés kialakulásának, részben GABAerg mechanizmusokkal való interakciókon keresztül.

8. Irodalom

1. Aguilera, G. (1994). "Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress." Front Neuroendocrinol 15(4): 321-350.
2. Ainslie, G. (2001). "Breakdown of Will." Cambridge University Press New York, NY.
3. Antonelli, F., J. H. Ko, és mtsai. (2013). "Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease: Impulsive choices vs. impulsive actions." Hum Brain Mapp.
4. Bari, A. és T. W. Robbins (2013). "Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control." Prog Neurobiol 108: 44-79.
5. Barkley, R. A. (1997). "Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD." Psychol Bull 121(1): 65-94.
6. Caldwell, J. D., E. R. Greer, és mtsai. (1987). "Oxytocin and vasopressin immunoreactivity in hypothalamic and extrahypothalamic sites in late pregnant and postpartum rats." Neuroendocrinology 46(1): 39-47.
7. Castellanos, F. X., E. J. Sonuga-Barke, és mtsai. (2006). "Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction." Trends Cogn Sci 10(3): 117-123.
8. Dalley, J. W., B. J. Everitt, és mtsai. (2011). "Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control." Neuron 69(4): 680-694.
9. Dallman, M. F. (1993). "Stress update Adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic stress." Trends Endocrinol Metab 4(2): 62-69.
10. De Young, C. G. (2010). "Impulsivity as a personality trait. " In K. D. Vohs & R. F. Baumeister (Eds.). Handbook of Self-Regulation: Research, Theory, and Applications (Second edition, pp. 485–502). New York: Guilford Press.
11. Evenden J, K. T. (2005). "The psychopharmacology of impulsive behaviour in rats VIII: effects of amphetamine, methylphenidate, and other drugs on responding maintained by a fixed consecutive number avoidance schedule." Psychopharmacology (Berl). 180(2): 294-305.
12. Evenden, J. L. (1999). "Varieties of impulsivity." Psychopharmacology (Berl) 146(4): 348-361.
13. Eysenck, S. B. és H. J. Eysenck (1977). "The place of impulsiveness in a dimensional system of personality description." Br J Soc Clin Psychol 16(1): 57-68.
14. Flamion, B., K. R. Spring (1990). "Water permeability of apical and basolateral cell membranes of rat inner medullary collecting duct." Am J Physiol. 259(6 Pt 2): F986-99.).

15. Fodor, A., B. Klausz, és mtsai. (2012). "Maternal neglect with reduced depressive-like behavior and blunted c-fos activation in Brattleboro mothers, the role of central vasopressin." Horm Behav 62(4): 539-551.
16. Fodor, A., O. Pinter, és mtsai. (2013). "Blunted HPA axis response in lactating, vasopressin-deficient Brattleboro rats." J Endocrinol 219(2): 89-100.
17. Harnishfeger, K. (1995). "Development of cognitive inhibition." In: Dempster, F., Brainerd, C. (Eds.), Interference and Inhibition in Cognition. Academic Press, New York.
18. Hofmann, W., M. Friese, és mtsai. (2009). "Self-Control From a Dual-Systems Perspective." Perspectives on Psychological Science 4(2): 162-176.
19. Jentsch, J. D. és J. R. Taylor (2003). "Sex-related differences in spatial divided attention and motor impulsivity in rats." Behav Neurosci 117(1): 76-83.
20. Kayir, H., S. Semenova, és mtsai. (2013). "Baseline impulsive choice predicts the effects of nicotine and nicotine withdrawal on impulsivity in rats." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 48C: 6-13.
21. Koob, G. F. és N. D. Volkow (2010). "Neurocircuitry of addiction." Neuropsychopharmacology 35(1): 217-238.
22. Landgraf, R., I. Neumann, és mtsai. (1991). "Septal and hippocampal release of vasopressin and oxytocin during late pregnancy and parturition in the rat." Neuroendocrinology 54(4): 378-383.
23. Lim, M. M. és L. J. Young (2004). "Vasopressin-dependent neural circuits underlying pair bond formation in the monogamous prairie vole." Neuroscience 125(1): 35-45.
24. Makara, G. B., J. Varga és mtsai. (2012). "The vasopressin-deficient Brattleboro rat: lessons for the hypothalamo-pituitary-adrenal axis regulation." Cell Mol Neurobiol. 32(5): 759-66.
25. Metcalfe, J. és W. Mischel (1999). "A hot/cool-system analysis of delay of gratification: dynamics of willpower." Psychol Rev 106(1): 3-19.
26. Nigg és J. T. (2001). "Is ADHD a disinhibitory disorder?" Psychological Bulletin 127(5): 571-598.
27. Nigg, J. T. és B. J. Casey (2005). "An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences." Dev Psychopathol 17(3): 785-806.
28. Patton, J. H., M. S. Stanford, és mtsai. (1995). "Factor structure of the Barratt impulsiveness scale." J Clin Psychol 51(6): 768-774.

29. Ramanathan, G., N. I. Cilz, és mtsai. (2012). "Vasopressin facilitates GABAergic transmission in rat hippocampus via activation of V(1A) receptors." Neuropharmacology 63(7): 1218-1226.
30. Rhodes, C. H., J. I. Morrell, és mtsai. (1981). "Immunohistochemical analysis of magnocellular elements in rat hypothalamus: distribution and numbers of cells containing neurophysin, oxytocin, and vasopressin." J Comp Neurol 198(1): 45-64.
31. Slezak, J. M., G. A. Ricaurte, és mtsai. (2013). "Methylphenidate and impulsivity: a comparison of effects of methylphenidate enantiomers on delay discounting in rats." Psychopharmacology (Berl).
32. Sokol, H. W., E. A. Zimmerman, és mtsai. (1976). "The hypothalamic-neurohypophyseal system of the rat: localization and quantitation of neurophysin by light microscopic immunocytochemistry in normal rats and in Brattleboro rats deficient in vasopressin and a neurophysin." Endocrinology 98(5): 1176-1188.
33. Spivey JM, S. J., Colorado RA, Conejo-Jimenez N, Gonzalez-Pardo H, Gonzalez-Lima F (2009). "Adolescent female rats are more resistant than males to the effects of early stress on prefrontal cortex and impulsive behavior." Developmental psychobiology 51(3): 277-288.
34. Sterrenburg, L., A. Borch, és mtsai. (2011). "Acute ether stress differentially affects corticotropin-releasing factor and urocortin 1 in the Brattleboro rat." Brain Res 1398: 21-29.
35. Stevenson, E. L. és H. K. Caldwell (2012). "The vasopressin 1b receptor and the neural regulation of social behavior." Horm Behav 61(3): 277-282.
36. Strack, F. és R. Deutsch (2004). "Reflective and impulsive determinants of social behavior." Pers Soc Psychol Rev 8(3): 220-247.
37. Swann, A. C., J. M. Bjork, és mtsai. (2002). "Two models of impulsivity: relationship to personality traits and psychopathology." Biol Psychiatry 51(12): 988-994.
38. Thiebot, M. H., C. Le Bihan, és mtsai. (1985). "Benzodiazepines reduce the tolerance to reward delay in rats." Psychopharmacology (Berl) 86(1-2): 147-152.
39. Volkow, N. D., G. J. Wang, és mtsai. (2011). "Addiction: beyond dopamine reward circuitry." Proc Natl Acad Sci U S A 108(37): 15037-15042.
40. Wade, J. B., D. L. Stetson és mtsai. (1981). "ADH action: evidence for a membrane shuttle mechanism." Ann N Y Acad Sci 372: 106-17.

41. Weafer, J., M. J. Baggott, és mtsai. (2013). "Test-Retest Reliability of Behavioral Measures of Impulsive Choice, Impulsive Action, and Inattention." Exp Clin Psychopharmacol.
42. Winstanley C. A., D. M. E., Trevor W. Robbins (2006). "Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: Translation between clinical and preclinical studies." Clinical Psychology Review 26(4): 379-395.
43. Wolff MC, L. J. (2002). "Selective serotonin reuptake inhibitors decrease impulsive behavior as measured by an adjusting delay procedure in the pigeon." Neuropsychopharmacology 27(3): 421-429.
44. Xu, S., M. Korczykowski, és mtsai. (2013). "Assessment of risk-taking and impulsive behaviors: A comparison between three tasks." Soc Behav Pers 41(3): 477-486.
45. Zelazo, P. D., Mueller, U. (2002). "Executive function in typical and atypical development." Goswami, U. (Ed.), Handbook of Childhood Cognitive Development. Blackwell: 445–469.
46. Zelena, D., A. Domokos, és mtsai. (2009). "The stimuli-specific role of vasopressin in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis response to stress." J Endocrinol 202(2): 263-278.

9. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Dr. Haller Józsefnek, hogy biztosította számomra a lehetőséget a kutatócsoportjában ténny munkához. Köszönöm továbbá építő kritikáit, javaslatait és megjegyzéseit, melyek nélkül e dolgozat nem jöhetett volna létre.

Hálával tartozom kollégámnak és barátomnak Dr. Aliczki Manónak, hogy a TDK munka első napjától kezdve a mai napig pártfogóm és mentorom volt. Segítsége nélkül nem tudtam volna elsajátítani a tudományos gondolkodás és munka alapvetéseit. Közös munkánk szakmai fejlődésem bázisát képezi.

Köszönettel tartozom Dr. Zelena Dórának a kísérlettervezésben és az eredmények interpretációjában nyújtott segítségéért.

Hálás vagyok Barsvári Beának, Dr. Fodor Annának és Varga Zoltánnak szakmai segítségükért, támogatásukért, mely nélkül e kutatómunka eredményeit nehezebben érhattük volna el. Köszönettel tartozom Pék Máténak az adatbeolvasó szoftver fejlesztésében való közreműködéséért.