

Hormonális imprinting a központi idegrendszerben: okok és következmények

Csaba György dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

A perinatalis hormonális imprinting fogalma először 1980-ban jelent meg és azóta széleskörűen elterjedt. Az imprinting a fejlődő receptor és a megfelelő hormon első találkozásakor megy végbe – valószínűleg a DNS metilációs mintázatának megváltozása által –, és hatása a sejtek utódgenerációiban élethossziglan tart. Szükséges a receptor kötési képességének teljes kialakulásához. A fejlődő receptorhoz azonban egyéb – a célhormonhoz hasonló – molekulák (receptorszinten ható hormonanalógok, gyógyszerek, vegyszerek, környezetszennyező anyagok) is kötődni képesek, ugyancsak életre szóló hibás imprintinget hozva létre. Ez kóros állapotokat okozhat. Később kiderült, hogy egyéb kritikus periódusokban, mint a pubertás, szintén imprinting jöhet létre, sőt differenciálódó sejtekben az élet bármely szakaszában. Az imprinting a szülőről az utódra is átadódik, azaz epigenetikusan öröklődik, valószínűleg emberben is. A központi idegrendszer is (hibásan) imprintálódhat, ami a dopaminerg, szerotonerg és noradrenerg rendszert tartósan befolyásolja, így a szexuális és szociális magatartás zavarai is megmutatkozik állatkísérletekben. Korunkban a hibás imprinting létrejötte elkerülhetetlen a gyógyszerek, vegyszerek tömege, az ételekben levő hormonszerű anyagok (például szójafitoszteroidok) és a környezetszennyezés miatt. A szerző különösen kiemeli az oxitocinnak, mint imprinternek veszélyességét, mivel igen széles körben alkalmazzák, miközben imprintingje döntően érintheti az érzelmi és szociális szférát és egyes betegségek – mint az autizmus, szkizofrénia és Parkinson-kór – fellépését. A perinatalis imprinter veszélyessége azért is nő, mert az imprinting átöröklődve befolyásolhatja az emberi evolúciót. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 128–135.

Kulcsszavak: hormonális imprinting, hibás imprinting, agy, autizmus, szkizofrénia

Hormonal imprinting in the central nervous system: causes and consequences

The notion of the perinatal „hormonal imprinting” has been published at first in 1980 and since that time it spread expansively. The imprinting develops at the first encounter between the developing receptor and the target hormone – possibly by the alteration of the methylation pattern of DNA – and it is transmitted to the progeny generations of the cell. This is needed for the complete development of the receptor’s binding capacity. However, molecules similar to the target hormone (hormone-analogues, drugs, chemicals, environmental pollutants) can also bind to the developing receptor, causing faulty imprinting with life-long consequences. This can promote pathological conditions. Later it was cleared that in other critical periods such as puberty, imprinting also can be provoked, even in any age in differentiating cells. The central nervous system (brain) also can be mistakenly imprinted, which durably influences the dopaminergic, serotonergic and noradrenergic system and this can be manifested – in animal experiments – in alterations of the sexual and social behavior. In our modern age the faulty hormonal imprinting is unavoidable because of the mass of medicaments, chemicals, the presence of hormone-like materials (e.g. soya phytosteroids) in the food, and environmental pollutants. The author especially emphasizes the danger of oxytocin, as a perinatal imprinter, as it is used very broadly and can basically influence the emotional and social spheres and the appearance of certain diseases such as autism, schizophrenia and parkinsonism. The danger of perinatal imprinter is growing, considering their effects on the human evolution. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 128–135.

Keywords: hormonal imprinting, faulty imprinting, brain, autism, schizophrenia

(Beérkezett: 2012. november 29.; elfogadva: 2012. december 19.)

Rövidítések

ASD = autism spectrum disorders; DES = dietil-stilbösztrol

A hormonális imprintinget a múlt század hetvenes éveiben először egysejtűeken figyeltük meg, amikor egy magasabb rendűekben jelen lévő hormonnal való első találkozás memorizálódott és a sejtek utódgenerációiban ennek hatása megmutatkozott [1, 2]. E sejtek az adott hormonnal való újabb találkozáskor az első találkozástól eltérően reagáltak. Rövidesen kiderült, hogy hasonló jelenség figyelhető meg emlősökben is: a hormonnal való első, perinatalis találkozás imprintinget váltott ki, amelynek hatása a sejtek utódgenerációiban rögzült [3, 4]. Az imprinting szükségesnek bizonyult a receptor éréseinek befejezéséhez, ennek hiányában a receptor normális kötési képessége nem alakult ki [5]. Ugyanakkor egyéb imprinterek, tehát hatásukat receptorokon keresztül kifejtő molekulák, mint hormonanalógok, gyógyszerek, vegyszerek, környezetszennyező anyagok, amelyek a perinatalis kritikus periódusban tudnak kapcsolódni, hibás imprintinget hoznak létre, életre szóló következményekkel [6]. Megváltozik a receptorok kötési képessége és ennek következtében számos élettani funkció is, ami azt jelenti, hogy a hibás perinatalis imprinting fejlődési rendellenesség értékű elváltozást hoz létre. A hibás imprinting azonban nem szorítkozik a perinatalis kritikus periódusra, a pubertáskorban is megtörténhet. Sőt folyamatosan osztódó és differenciálódó sejtekben, mint például a thymus sejtjei vagy a regenerálódó máj, érett korban is. Az imprinting, mint epigenetikus (tehát nem mutációs, hanem elsősorban a gének metilációs mintázatában történő) változás, nemcsak az utódsejtekre, hanem emlősökben, így emberben az utódgenerációkra is átöröklődik [7], ezáltal evolúciós hatása is van. Jogosan merül fel ezek után a kérdés, hogy egy olyan szervben, mint az agy, amely sejtjeinek többsége a születéssel befejezi osztódását, imprintálható-e és ha igen, mi lehet ennek a következménye.

Hormonális imprinting és szexuális magatartás

Imprinting szteroidokkal

A szexuális magatartást alapvetően a központi idegrendszer határozza meg. Évtizedek óta ismert tény, hogy az alapnem emberben (emlősökben) a női, és az Y-kromoszóma jelenléte kell ahhoz, hogy férfi (hím) nem alakuljon ki. Ehhez járul a nemi hormonok általi perinatalisan létrejövő nemi beállítódás, amely alapvetően meghatározza a nemi magatartást [8]. Ez utóbbi tehát egy imprinting mechanizmus eredménye, mert a perinatalis hormonhatás életre szólóan határoz meg egy fiziológiai funkciót. A tesztoszteron hatására végbemenő agyi imprinting a nemi tevékenység alapvető befolyásolója. Jogosan merül fel a kérdés, hogy egyéb, a perinatalis vagy

más kritikus periódusban jelen lévő fiziológiai vagy idegen imprinterek milyen hatással vannak a szexuális szférára, ami természetesen az agy illetékes régióiban végbement imprinting következménye, akár úgy, hogy a normális imprinting végbemenetelét akadályozzák, akár úgy, hogy saját maguk alakítanak ki hibás imprintinget.

A perinatalis kritikus periódusban adott nagy dózisu ösztrogénkezelés jelentős zavarokat okoz a felnőtt hím fertilitásában, de kisebb zavarok már alacsonyabb dózis esetén is fellépnek [9, 10]. Ugyanebben az időpontban végzett dexamethasonkezelés növeli a libidót és az intromissziót [11]. Hasonló hatású a trijód-tironin imprinting is. Az orvosi gyakorlatban korábban a terhességvédelemben használt dietil-stilbösztrol (DES) jelentős mértékben csökkentette a hím patkányok szexuális aktivitását [12], és növelte az egerek agresszivitását [13], míg az utódként bevezetett allil-ösztrolol magzati vagy újszülöttkorban alkalmazva egyaránt drámai mértékben csökkenti a nőstény patkányok szexuális aktivitását [14], míg a hímekét növeli [14, 15]. Az úgynevezett szteroid hatású endokrin diszruptorok, mint a benzpirén, dioxin (TCDD) vagy bisphenol hasonló hatásúak [14, 15, 16, 17]. A benzpirén hatása kiterjedt: pubertáskorban (ötödik hét) létrejött imprinting szignifikánsan csökkenti felnőtt hímek és nőstények szexuális aktivitását, és hímekben totálisan meggátolja az ejakulációt [18]. A neonatalis imprinting hatása kiterjed az F₁ és F₂ utódgenerációkra is, ami azt jelenti, hogy a hatás transzgenerációsán átadódik, tehát epigenetikusan öröklődik [19]. A gyógyszerek közül az ugyancsak szteroidszerkezetű digoxinról bizonyított állatkísérletekben, hogy hibás szexuális imprintinget hoz létre magzati kori expozíció után, ami mind a hímek, mind a nőstények fokozott szexuális aktivitásában nyilvánul meg [20]. A serdülőkori digoxinimprinting ugyancsak fokozza a felnőtt hím patkányok libidóját. Ezek a hatások éppen ellentétesek a felnőttkorban, emberben alkalmazott digoxin szexuális aktivitásra kifejtett hatásával. Serdülőkori hétnapos antihormon- (tamoxifen-) kezelés (imprinting) drámai módon csökkenti a felnőtt nőstények szexuális aktivitását [21], miközben egyetlen újszülöttkori kezelés teljesen eltörli azt [22]. Azonban nemcsak a szteroidszerkezettel rendelkező hibás imprinterek okozhatnak zavarokat, hanem a funkcionálisak is, mint például a nem szteroid flutamid [23].

Bár a digoxin és az endokrin diszruptorok elég nagy gyakorisággal kerülnek be az emberi szervezetbe, ennél gyakoribb hatású szexuális imprinterek is vannak. Ezek a szójaszteroidok (fitoösztrogének), amelyek a táplálékban találhatók. Újszülöttkori genisteinimprinting jelentősen növeli a felnőtt hím és nőstény patkányok szexuális aktivitását [24], valamint csökkenti az egerek fertilitását [25], és a másik két szójaszteroid, a daidzein és coumösztrol hasonló hatású [26]. Különösen érzékenyek tűnik ebből a szempontból a hím központi idegrendszer, amelyben a DES által okozott káros hatásokra jellemző jelenségek figyelhetők meg. A genistein-

imprinting ugyancsak károsítja a kisszeptin-szignalizációt a hypothalamusban, és ezáltal a női nemi funkciót [27, 28].

A szexuális funkció tehát alapvetően és életre szólóan befolyásolódik a kritikus periódusokban történő hibás hormonális imprinting által. Az imprinterek széleskörűen jelen vannak, illetve alkalmazásra kerülnek.

Imprintáló vitaminok

Az imprinterek családjában külön csoportot képeznek azok a vitaminok, amelyek tulajdonképpen hormonok, mert a szteroidreceptor-szuperfamilia valamely receptorához kötődve fejtik ki hatásukat. Ilyen az A- és D-vitamin, sőt utóbbi abban is eltér az egyéb vitaminoktól, hogy napfény hatására a szervezetben belül is képződik. A perinatalis imprinting ezekkel a „vitaminokkal” jelentősen befolyásolja a felnőtt állatok szexuális szféráját. Kisebbségben neonatalis D-vitamin-dózis teljesen meggátolja a felnőtt hímek ejakulációját, anélkül, hogy befolyásolná a libidót. A nagyobb dózis midkettőt meggátolja. A nőtények szexuális aktivitása is csökken [29]. A neonatalis A-vitamin-imprinting hasonló, bár kevésbé intenzív hatású a szexualitásra [30]. A serdülőkorú A-vitamin-kezelés sem hatástalan: szignifikánsan csökkenti a felnőtt állatok tesztoszteronszintjét. Mindkét vitaminnal történő neonatalis imprinting jelentősen befolyásolja a felnőtt állatok agyi biogénamin-háztartását, és a hatás transzgenerációs átadódik [31]. Az A-vitamin esetében bizonyított, hogy az imprinting az anyatejben lévő vitaminfelesleg által is létrejön.

A másik két, zsírban oldódó vitamin közül az E-vitaminnal történő neonatalis imprinting szignifikánsan csökkenti a felnőtt hímek és nőtények szexuális aktivitását, míg a K-vitamin hatástalan.

A hormonális jellegű vitaminok tehát imprinterek és éppúgy befolyásolják a szexualitást, mint a szteroidhormonok.

Szerotoninimprinting és imprintinghatások az agyi szerotonin-háztartásra

A szerotonin (5-hidroxi-triptamin) egy biogén amin, amely a szervezet számos sejtjében termelődik (például nagy mennyiségben az enterokromaffin sejtekben), és nemcsak termelődik, hanem speciális funkciót tölt be a központi idegrendszerben. Részt vesz a kedélyállapot, az étvágy kialakításában, valamint a memória és a tanulási képesség szabályozásában. Az újszülöttkorban külső adagolással létrehozott imprinting számos sejtfunkciót befolyásol, többek között az idegrendszerit is. Az imprinting által felnőttkorra csökken az agyi szerotoninszint hímekben és ezzel párhuzamosan nő a szexuális aktivitás [32]. Nőtényekben ez a hatás nem mutatható ki. Béta-endorfin újszülöttkori imprintingjének hatására ugyancsak csökken a felnőtt hímek szerotoninszintje az

agyban és ezzel együtt agresszívekké válnak [33, 34], miközben egy szerotonin reuptake inhibitor imprintingje csökkenti az agresszív magatartást [35]. A nőtények szexuális aktivitása csökken endorfinimprinting hatására. Az endorfinimprinting jelentősen csökkenti az agyi szerotoninszintet és növeli a bomlástermék szintjét [36]. Szerotoninreuptake-gátlóval történő neonatalis imprinting befolyásolja a depressziós folyamatokat [37], csökkenti a szexuális aktivitást [38, 39] és az alkoholfogyasztást. A szerotoninprekursor 5HTP vagy monoaminooxidáz (MAO) inhibitor általi imprinting megzavarja az agyi szerotonin-homeosztázist. A szerotoninagonista buspiron imprintingje növeli az agressziót amúgy is agresszív egerekben és csökkenti az amúgy is kevésbé agresszívekben [40], miközben befolyásolja az agyi szerotoninszinteket. A perinatalis stressz, mint általános imprinter, jelentősen befolyásolja a felnőttkori agyi neurotranszmitter-anyagcserét, ahol is az aminok és metabolitjaik szintjének növekedése domináns [41]. Szerotoninellenes antiszerummal történő újszülöttkori kezelés jelentősen befolyásolja a felnőtt állat agyi szerotonin-háztartását.

Nemcsak a perinatalis, hanem a késői (például elválasztás- vagy serdülőkorú) imprinting is befolyásolja az agyi szerotonin-háztartást és egyidejűleg az általa (is) befolyásolt funkciókat. Endorfinnal történő elválasztás-kori imprinting hatására jelentősen csökken a későbbi agyi szerotoninszint, miközben a nőtény állatok szexuális aktivitása fokozódik [42]. Egy szerotoninantagonista (mianserin) általi késői imprinting eredményeként az agyi szerotoninszint négy hónappal később mérve jelentősen csökken. Ami különösen érdekes, a stressz (víz és táplálék 48 órás anyai megvonása), tehát egy általános imprintinget kiváltó hatás, az 5-hidroxi-indolecetsav-szintet szignifikánsan csökkenti három hónappal a stressz után mérve az utódok hypothalamusában és az agytörzsben, míg a striatumban növeli azt. Egyidejűleg az ösztroizgyakorosság szinte megduplázódik [43].

A szerotonin agyi neurotranszmitter, amelynek túlsúlya vagy hiánya számos kóros folyamatban játszik szerepet. Ilyenek a szorongás, depresszió stb., de az agresszivitásban és szexualitásban is meghatározó szerepet játszik. A kritikus periódusokban történő szerotoninimprinting jelentősen befolyásolja ezeket a folyamatokat.

A fájdalomérzés imprintingje

Az újszülöttkorban végzett nociceptinimprinting hatására a felnőtt patkányban a szerotonerg, dopaminerg és noradrenerg rendszer egyaránt érintetté válik, a biogén aminok szintje emelkedik. Nocistatinimprinting hatására éppen ellenkezőleg, a biogén aminsintek csökkenése domináns [44]. Más anyagokkal történő perinatalis imprinting ugyancsak befolyásolja a késői agyi nocistatinszintet, amely benzpirinimprinting hatására szignifikánsan csökken a liquorban mérve [45], és béta-endorfin-imprinting hatására nő a vérplazmában [36].

A szülés fájdalommal jár, ami provokálja a nociceptin-nocistatin és béta-endorfin-rendszer működésbe lépését. Ez azonban imprintálni képes a reaktív agyi régiókat, amelynek életre szóló hatása maradhat. Figyelembe véve a szülés és a vele járó fájdalom intenzitásának változó voltát, ez a hatás is változó, azaz az emberek fájdalom-tűrése különbözőségének (épp úgy, mint a korábban említett agresszivitás esetében) oka lehet.

Az oxitocinimprinting

Az oxitocin – épp úgy, mint sok más hormon – tud kiváltani imprintinget emlősökben a receptorral való perinatalis találkozás alkalmával. Központi idegrendszeri hatásának vizsgálata azért látszik különösen fontosnak, mert rendkívül gyakran alkalmazzák a szülés megindítására, az Egyesült Államokban például a szülések legalább 50, míg Nagy-Britanniában legalább 20%-ában [46, 47], tehát széles körű közegészségügyi problémáról beszélhetünk.

Az oxitocin a hypothalamusban termelődő és a hipofízis hátsó lebenyében tárolódó hormon, amely számos fontos életfolyamatot befolyásol. Így szerepe van – a simaizom kontraháló (szülés) és laktációs hatásán kívül – emberben az anyai érzelem, a szociális magatartás, a bizalom, az empátia, a nagylelkűség, valamint a stressz, a tanulási képesség és a szexualitás szabályozásában [48, 49, 50, 51]. Legújabbban derült ki, hogy az emberi monogámiában is valószínűleg jelentős szereppel bír [52]. Együttműködik a dopaminrendszerrel [53]. Mint gyógyszer felhasználható a depresszió, a szorongás, a szkizofrénia és az autizmus kezelésében. Állatkísérletek és emberen végzett megfigyelések mutatják, hogy az oxitocinkezelés hatással van a szociális magatartás zavaraira (például a szkizofrénia és autizmus [54] fellépésére), miközben az agyi oxitocinrendszer befolyásolása hatással van az említett jelenségekre [55, 56]. Éppen ezért e hormon alkalmazása előtérbe került az autizmus és szkizofrénia terápiájában [56, 57, 58].

A fenti megfigyelések alapján valószínűnek látszik, hogy az újszülöttkori oxitocinimprinting nem marad hatás nélkül a későbbi agyi folyamatokra [59]. A vizsgálatok azt mutatják, hogy patkányokban az egyetlen újszülöttkori kezelés hatására négy hónapos állatokban az agyi biogénamin-szint jelentősen eltér a kontrollolótól. Elsősorban a dopamin- és szerotonin-háztartás érintett és ez kiemelt módon megmutatkozik a hypothalamusban és a striatumban. Hímekben és nőstényekben egyaránt ezen aminok szintje az állatok többségében szignifikánsan csökken, miközben a noradrenalin-szint – bár kevesebb régióban – ugyancsak csökken. A csökkenés egyéb régiókban is megtörténik, de legnagyobb mértékben a hypothalamusban és a striatumban [60]. Ez a két agyi terület az, amelyik mai ismereteink szerint leginkább kapcsolatba hozható az autizmussal [61, 62, 63], a Parkinson-kórral és a szkizofréniaival [64]. Az imprinting hatására felnőttkorra a hipofízisben is válto-

zik az oxitocinszint. Mint korábban láttuk, a dopamin-háztartás mellett a szerotonin-háztartás zavara [65] is említésre kerül, mint oki tényező az agresszív szociális viselkedés esetében [64], mivel az oxitocin szervezőhatást gyakorol a szerotoninnervációra [66]. Már csecsemőkorban vannak olyan jelenségek, amelyek perinatalis oxitocinkezelésre vezethetők vissza, ilyen a „screaming children” szindróma, amit később agresszivitás, vérnyomászavarok és fóbiák követnek [67]. Mint láttuk, az oxitocin alapvető molekula az érzelmi zóna befolyásolásában, és az oxitocinimprinting esetében ezt állatkísérletekben igazolták. A szociálisan monogám prairiegerekben kimutatták, hogy a neonatalis oxitocinkezelés alapvetően befolyásolja a későbbi szociális magatartást, beleértve a párkötődést, a szülői, valamint a nemi magatartást [68, 69], a szexuális potenciát [70], a szociális kontaktus képességét és nőstényekben a stresszre adott válaszkészséget is.

Neonatalis oxitocinimprinting serkenti az agyi ösztrogénreceptorok kialakulását is a hypothalamusban, ugyanakkor oxitocinantagonistával történő imprinting a receptorok kialakulását gátolja.

A széleskörűen alkalmazott perinatalis oxitocinkezelés tehát jelentősen és életre szólóan befolyásolhatja az érzelmi rendszerrel kapcsolatos agyi területek működését, funkcionális zavarokat okozva az érzelmi és szociális szféra működésében.

Általános következtetések

A perinatalis beavatkozások felnőttkori hatásainak szisztematikus vizsgálata a múlt század hetvenes éveiben kezdődött a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Biológiai Intézetében. Körülbelül ezzel egy időben és ettől függetlenül indultak meg a Gorski-munkacsoport vizsgálatai a perinatalis szteroidkezelések nemet befolyásoló hatásaival kapcsolatban [8, 71]. A Biológiai Intézetből az első közlemény, amely bizonyította az újszülöttkori hormonális beavatkozás felnőttkori manifesztációját patkányban, 1976-ban jelent meg [3]. A jelenséget, amelyről kiderült, hogy bármely receptorszinten ható molekula végre tudja hajtani, 1980-ban „hormonális imprinting”-nek neveztük el [4]. A Biológiai Intézetben a központi idegrendszerben megmutatkozó hatások vizsgálata a nyolcvanas években kezdődött a szexuális magatartás tanulmányozásával [12], majd az egyetem Gyógyszerhatástani Intézete munkatársainak bekapcsolódása után, 2003-tól, az agyi hatások molekuláris vizsgálata is megtörténhetett. Az epigenetikai ismeretek bővülésével és az összejtek központi idegrendszerben való jelenlétének felismerésével a hormonális imprinting általában és az agyi imprinting speciálisan, megmagyarázhatóvá vált. Ma már világszerte kutatják a hormonális imprintinget, azaz a receptorszinten ható molekulákkal történő perinatalis beavatkozások felnőttkori megnyilvánulásait, mert ezeknek nagy a népegészségügyi jelentősége a jelenben és a jövőben egyaránt.

Ha elfogadjuk, hogy a hormonális imprinting differenciálódó sejtekben megy végbe akár perinatalisan, akár a későbbi kritikus periódusokban, akkor a központi idegrendszerben is ezekre a sejtekre kell, hogy hasson. A magzati vagy újszülöttkor esetében ezek a sejtek a szervek, szövetek többségében jelen vannak, így az agyban is, az imprinting tehát magyarázható. Ugyanakkor a serdülőkori imprinting – amire van bizonyíték – már vethet fel problémákat, hiszen az idegrendszer sejtjei befejezték differenciálódásukat. Nem vonatkozik ez azonban a központi idegrendszerben jelen lévő őssejtekre, amelyek osztódása és neuronokká való differenciálódása még felnőttkorban is tart [72]. A vizsgálatok többsége a hippocampus subgranularis zónájában és az oldalsó magvakban mutatott ki őssejteket [73], azonban ezek jelen vannak az imprinting által leginkább érintett hypothalamusban [74, 75] és striatumban [76] is, amelyekben folyamatos neurogenesis történik, sőt egyéb agyi területekben, ha kevésbé is, de megtalálhatók. Ez azt jelenti, hogy nemcsak a serdülőkori, egyéb szempontból is kritikus periódusban, hanem az egész élet folyamán lehet számítani epigenetikus változást létrehozó [77] központi idegrendszeri imprintingre, ha nyilvánvalóan fokozatosan csökkenő mértékben is, mint ahogy maga az őssejttevékenység is fokozatosan csökken.

Az imprinting hatásában csak az biztos, hogy van, ugyanakkor iránya és megnyilvánulása jelentős mértékben függ az agy egyéni struktúrájától és beállítottságától. Így, mint láttuk, a neonatalis buspironkezelés nem egyformán érintette az eleve agresszív vagy eleve szelíd egereket, az agresszív még agresszívvá vált, a szelíd még szelídebbé [40]. Ugyanígy, amellett, hogy a biogén aminok agyi szintje az újszülöttkorban oxitocinnal imprintált patkányokban túlnyomórészt csökkent, ez alól – kisebb számban – voltak kivételek, sőt olyanok is, amelyekben emelkedett [60]. Ez teljesen érthető, egyrészt mert az egyedek azonos fajon belül is eltérőek, másrészt mert az imprinterrel való egyetlen találkozás utáni késői eredmény vizsgálható és nem egy farmakon azonnali hatása.

A tömeges hormonális imprinting hatások korunkban már elkerülhetetlenné váltak, és ez nemcsak a periférián (például immunrendszer) mutatkozik meg, hanem a központi idegrendszerben is [78, 79]. A szteroidhormon-jellegű idegen molekulák már perinatalisan bejutnak a szervezetbe, akár még a placentán keresztül vagy a csecsemő mesterséges táplálásával, mert a szójafitoszteroidok jelen vannak az anya ételének jelentős részében éppúgy, mint sok országban a csecsemőtápszerekben. Ez utóbbiakban egyéb, a késői agyi folyamatokat befolyásoló anyagok is jelen lehetnek vagy éppen hiányoznak [80]. Azonban hagyományos ételekben, mint például a sajt, a vörösbor, a füstölt húsok, a csokoládé stb., is jelen vannak olyan anyagok, például MAO-gátlók [81], amelyeket évszázadok vagy évezredek óta fogyasztunk. *Ezek imprintáló hatása azonban már benne*

van abban, akit normális európai embernek nevezünk (akár a vérnyomásban, akár biokémiai paraméterekben), éppúgy, mint a genistein évezredek hatása a normális kínai indexeiben. De az európai (amerikai) ember számára a szója nem volt jelen a múltban (legalábbis nem ilyen mértékben és kiterjedésben), és ennek imprintáló hatása csak mostanában mutatkozik meg, feltehetőleg a központi idegrendszerben is. Mindehhez pluszként jönnek a modern ember gyógyszerei, vegyszerei és a környezetszennyező endokrin diszruptorok (benzpirén, dioxin, növényvédők, műanyagok), amelyeket sem az anya, sem a csecsemő nem tud elkerülni, és így sorolhatnánk tovább. A hormonszerű vitaminokat már a terhéseknek ajánljuk és a csecsemő is rendszerint hozzájut. A szülést megindító hormon, az oxitocin rendszeresen használatba kerül, szabadon átjut a placentán [82] és imprintálja az agyat, éppúgy, mint a magzat életben maradását támogató szteroidok, amelyek állatkísérletben károsítják a reprodukciót és idegrendszeri, magatartási zavarokat okoznak [83, 84].

Az imprintingre jellemző, hogy egyetlen találkozás az imprinter és a differenciálódó receptor között elegendő kiváltáshoz, ha az „imprintálhatósági ablak” nyitva van (kritikus periódusok) és ez tartósan, az utódsejt-generációkban és az utód-egyedgenerációkban fennmarad. Ha tehát az oxitocin egyszeri neonatalis találkozását a fejlődő receptorokkal vesszük figyelembe, akkor nem meglepő a tartós központi idegrendszeri hatás. Ez a hatás, mivel a hypothalamicus és striatalis dopamin- és szerotonin-háztartást érinti, számos utókövetkezésménnyel járhat, így kóros vagy azzal határos folyamatokat provokálhat, az agresszivitástól az ASD-ig és szkizofréniáig. *Jelen pillanatban semmi sem bizonyítja, hogy egyedüli tényezőként tenné ezt, de mint általában az imprinting, hozzájárulhat adott genetikai és környezeti alapon ezek kialakulásához.* Kofaktor mivoltával magyarázható, hogy perinatalis alkalmazásának kiterjedtségéhez képest relatíve kevés azon kórképek betegszáma, amelyekben való részvételét feltételezzük, azonban ez a betegszám drámai módon növekszik [85, 86].

Az imprintálódó szervek sorában az idegrendszer természetesen nem áll egyedül, hiszen minden olyan sejtet érint, amelynek receptora van az adott hormonra. Mégis a központi idegrendszer imprintálhatósága kiemelkedő jelentőségű, egyrészt mert érzékenysége igen nagy, másrészt mert hatása az egész szervezetre kiterjed. Éppen ezért imprinting általi befolyásoltsága (károsodása) lényegesen nagyobb hatást eredményez, mint egyéb szervek.

Az elmondottakból kiderül, hogy vannak olyan perinatalis imprinterok, amelyek a modern ember számára elkerülhetetlenek, mint a levegőben, a táplálékban és a vizekben lévő szennyezők, és vannak olyanok, amelyek többnyire elkerülhetők. Ez utóbbiak jelentékeny része a medicinában használatos, és mennyiségük a gyógyszeripar és az orvostudomány fejlődésével és a modern civilizáció elterjedésével arányosan növekszik. Nyilván-

való ugyanis, hogy lehetnek olyan esetek, amikor például az oxitocin szülés alatti alkalmazása feltétlenül indokolt, de ez nem lehet igaz a szülések 20 vagy 50%-ának esetében, tehát alkalmazásának többsége elkerülhető. Ugyanez vonatkozik a hormonjellegű vitaminokra, a szteroidtípusú gyógyszerekre stb. Figyelembe véve az imprintingnek az adott egyed későbbi életére és az utódgenerációkra (evolúcióra) gyakorolt hatását, az elkerülhető imprinterek (és különösen a központi idegrendszeri imprinterek) alkalmazása legalábbis megfontolandó. Még inkább így van ez, ha figyelembe vesszük az imprinting hatásának az utódgenerációkra való epigenetikus öröklődését [87, 88, 89, 90], ami az agy esetében is megmutatkozik [31]. Ez az adott betegségekre való hajlam mellett azt is jelenti, hogy az utódgenerációk imprinterei az előd által kapott imprintingek talaján fejtik ki hatásukat.

Irodalom

- [1] Csaba, G., Lantos, T.: Effect of insulin on the glucose uptake of Protozoa. *Experientia*, 1975, 31, 1097–1098.
- [2] Köbidai, L., Lajkó, E., Pállinger, E., et al.: Verification of epigenetic inheritance in a unicellular model system: multigenerational effects of hormonal imprinting. *Cell. Biol. Int.*, 2012, 36, 951–959.
- [3] Csaba, G., Nagy, S. U.: Plasticity of the hormone receptors and possibility of their deformation in neonatal age. *Experientia*, 1976, 32, 651–652.
- [4] Csaba, G.: Phylogeny and ontogeny of hormone receptors: the selection theory of receptor formation and hormonal imprinting. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, 1980, 55, 47–63.
- [5] Csaba, G., Nagy, S. U.: Influence of the neonatal suppression of TSH production (neonatal hyperthyroidism) on response to TSH in adulthood. *J. Endocrinol. Invest.*, 1985, 8, 557–559.
- [6] Csaba, G.: The biological basis and clinical significance of hormonal imprinting, an epigenetic process. *Clin. Epigenetics*, 2011, 2, 187–196.
- [7] Skinner, M. K.: Role of epigenetics in developmental biology and transgenerational inheritance. *Birth Defects Res. C. Embryo Today*, 2011, 93, 51–55.
- [8] Gorski, R. A.: Hypothalamic imprinting by gonadal steroid hormones. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2002, 511, 57–70.
- [9] Bigsby, R., Chapin, R. E., Daston, G. P., et al.: Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. *Environ. Health Perspect.*, 1999, 107 (Suppl. 4), 613–618.
- [10] Tena-Sempere, M., González, L. C., Pinilla, L., et al.: Neonatal imprinting and regulation of estrogen receptor alpha and beta mRNA expression by estrogen in the pituitary and hypothalamus of the male rat. *Neuroendocrinology*, 2001, 73, 12–25.
- [11] Kamphuis, P. J., Croiset, G., Bakker, J. M., et al.: Neonatal dexamethasone treatment affects social behavior of rats in later life. *Neuropharmacology*, 2004, 47, 461–474.
- [12] Csaba, G., Dobozy, O., Dalló, J.: Influence of neonatal steroid (diethylstilbesterol, allylestrenol) treatment on the sexual behaviour of the adult rat. *Med. Biol.*, 1986, 64, 193–195.
- [13] Engell, M. D., Godwin, J., Young, L. J., et al.: Perinatal exposure to endocrine disrupting compounds alters behavior and brain in the female pine vole. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2006, 28, 103–110.
- [14] Karabélyos, C., Csaba, G., Dalló, J.: Effect of treatment with contraceptive steroids on the sexual behaviour of rats pretreated with benzpyrene or allylestrenol in fetal or neonatal age. *Horm. Metab. Res.*, 1994, 26, 371–373.
- [15] Csaba, G., Karabélyos, C., Dalló, J.: Fetal and neonatal action of a polycyclic hydrocarbon (benzpyrene) or a synthetic steroid hormone (allylestrenol) as reflected by the sexual behaviour of adult rats. *J. Dev. Physiol.*, 1993, 19, 67–70.
- [16] Ishizuka, M., Yonemoto, J., Zaha, H., et al.: Perinatal exposure to low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters sex-dependent expression of hepatic CYP2C11. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 2003, 17, 278–285.
- [17] Richter, C. A., Birnbaum, L. S., Farabollini, F., et al.: In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod. Toxicol.*, 2007, 24, 199–224.
- [18] Csaba, G., Karabélyos, C.: Pubertal benzpyrene exposition decreases durably the sexual activity of the adult male and female rats. *Horm. Metab. Res.*, 1995, 27, 279–282.
- [19] Csaba, G., Karabélyos, C.: Transgenerational effect of a single neonatal benzpyrene treatment (imprinting) on the sexual behavior of adult female rats. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1997, 16, 553–556.
- [20] Karabélyos, C., Csaba, G.: Effect of fetal digoxin exposure (imprinting) on the sexual behavior of adult rats. *Gen. Pharmacol.*, 1998, 31, 367–369.
- [21] Csaba, G., Karabélyos, C., Incze-Gonda, Á.: Effect of tamoxifen treatment at adolescent age on the sexual behavior and steroid hormone receptor binding of adult female rats. *Acta Physiol. Hung.*, 2001, 88, 131–137.
- [22] Csaba, G., Karabélyos, C.: The effect of a single neonatal treatment (hormonal imprinting) with the antihormones, tamoxifen and mifepristone on the sexual behavior of adult rats. *Pharmacol. Res.*, 2001, 43, 531–534.
- [23] Leonelli, C., Garcia, P. C., Pereira, O. C.: Copulatory efficiency and fertility in male rats exposed perinatally to flutamide. *Reprod. Toxicol.*, 2011, 31, 10–16.
- [24] Csaba, G., Karabélyos, C.: Effect of single neonatal treatment with the soy bean phytoestrogen, genistein on the sexual behavior of adult rats. *Acta Physiol. Hung.*, 2002, 89, 463–470.
- [25] Jefferson, W. N., Padilla-Banks, E., Newbold, R. R.: Disruption of the female reproductive system by the phytoestrogen genistein. *Reprod. Toxicol.*, 2007, 23, 308–316.
- [26] Kouki, T., Kishitake, M., Okamoto, M., et al.: Effects of neonatal treatment with phytoestrogens, genistein and daidzein, on sex difference in female rat brain function: estrous cycle and lordosis. *Horm. Behav.*, 2003, 44, 140–145.
- [27] Crinella, F. M.: Does soy-based infant formula cause ADHD? Update and public policy considerations. *Expert Rev. Neurother.*, 2012, 12, 395–407.
- [28] Bateman, H. L., Patisaul, H. B.: Disrupted female reproductive physiology following neonatal exposure to phytoestrogens or estrogen specific ligands is associated with decreased GnRH activation and kisspeptin fiber density in the hypothalamus. *Neurotoxicology*, 2008, 29, 988–997.
- [29] Mirzabosseini, S., Karabélyos, C., Dobozy, O., et al.: Changes in sexual behavior of adult male and female rats neonatally treated with vitamin D3. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1996, 15, 573–576.
- [30] Csaba, G., Gaál, A.: Effect of perinatal vitamin A or retinoic acid treatment (hormonal imprinting) on the sexual behavior of adult rats. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1997, 16, 193–197.
- [31] Tekes, K., Gyenge, M., Hantos, M., et al.: Transgenerational hormonal imprinting caused by vitamin A and vitamin D treatment of newborn rats. Alterations in the biogenic amine contents of the adult brain. *Brain Dev.*, 2009, 31, 666–670.
- [32] Csaba, G., Knippel, B., Karabélyos, C., et al.: Impact of single neonatal serotonin treatment (hormonal imprinting) on the brain serotonin content and sexual behavior of adult rats. *Life Sci.*, 2003, 73, 2703–2711.
- [33] Csaba, G., Knippel, B., Karabélyos, C., et al.: Effect of neonatal beta-endorphin imprinting on sexual behavior and brain serotonin level in adult rats. *Life Sci.*, 2003, 73, 103–114.

- [34] *Csaba, G., Tekes, K.*: Is the brain hormonally imprintable? *Brain Dev.*, 2005, 27, 465–471.
- [35] *Manhães de Castro, R., Barreto Medeiros, J. M., Mendes da Silva, C., et al.*: Reduction of intraspecific aggression in adult rats by neonatal treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2001, 34, 121–124.
- [36] *Tekes, K., Gyenge, M., Hantos, M., et al.*: Effect of beta-endorphin imprinting during late pregnancy on the brain serotonin and plasma nocistatin levels of adult male rats. *Horm. Metab. Res.*, 2007, 39, 479–481.
- [37] *Mendes da Silva, C., de Souza, S. L., Barreto-Medeiros, J. M., et al.*: Neonatal treatment with fluoxetine reduces depressive behavior induced by forced swim in adult rats. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2002, 60, 928–931.
- [38] *Maciag, D., Coppinger, D., Paul, I. A.*: Evidence that the deficit in sexual behavior in adult rats neonatally exposed to citalopram is a consequence of 5-HT₁ receptor stimulation during development. *Brain Res.*, 2006, 1125, 171–175.
- [39] *Feng, P., Ma, Y., Vogel, G. W.*: The critical window of brain development from susceptible to insusceptible. Effects of clomipramine neonatal treatment on sexual behavior. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 2001, 129, 107–110.
- [40] *Markina, N. V., Perepelkina, O. V., Bizikoeva, F. Z., et al.*: Neonatal buspirone modulates the intermale aggression in adult mice. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I P Pavlova*, 2006, 56, 491–498.
- [41] *Tekes, K., Szegi, P., Laufer, R., et al.*: Effect of perinatal stress on the biogenic amine neurotransmitter level of the adult rat's brain. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 2011, 29, 171–175.
- [42] *Csaba, G., Knippel, B., Karabélyos, C., et al.*: Endorphin excess at weaning durably influences sexual activity, uterine estrogen receptor's binding capacity and brain serotonin level of female rats. *Horm. Metab. Res.*, 2004, 36, 39–43.
- [43] *Tekes, K., Hantos, M., Gyenge, M., et al.*: Prolonged effect of stress at weaning on the brain serotonin metabolism and sexuality of female rats. *Horm. Metab. Res.*, 2006, 38, 799–802.
- [44] *Tekes, K., Gyenge, M., Sötönyi, P., et al.*: Effect of neonatal nociceptin or nocistatin imprinting on the brain concentration of biogenic amines and their metabolites. *Brain Dev.*, 2009, 31, 282–287.
- [45] *Tekes, K., Tóthfalusi, L., Hantos, M., et al.*: Effect of neonatal benzopyrene imprinting on the brain serotonin content and nocistatin level in adult male rats. *Acta Physiol. Hung.*, 2007, 94, 183–189.
- [46] *Molèri, C. A.*: Trends and controversies in labor induction. *MCN Am. J. Matern. Child Nurs.*, 2009, 34, 40–47.
- [47] *MacKenzie, I. Z.*: Induction of labour at the start of the new millennium. *Reproduction*, 2006, 131, 989–998.
- [48] *Martin-Du Pan, R. C.*: Oxytocin: the hormone of love, trust, and social bond. Clinical use in autism and social phobia. *Rev. Med. Suisse*, 2012, 8, 627–630. [Article in French]
- [49] *Yamasue, H., Yee, J. R., Hurlemann, R., et al.*: Integrative approaches utilising oxytocin to enhance prosocial behavior: from animal and human social behavior to autistic social dysfunction. *J. Neurosci.*, 2012, 32, 14109–14117.
- [50] *Lee, H. J., Macbeth, A. H., Pagani, J. H., et al.*: Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog. Neurobiol.*, 2009, 88, 127–151.
- [51] *Neumann, I. D.*: Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *J. Neuroendocrinol.*, 2008, 20, 858–865.
- [52] *Scheele, D., Striepens, N., Güntürkün, O., et al.*: Oxytocin modulates social distance between males and females. *J. Neurosci.*, 2012, 32, 16074–16079.
- [53] *Baskerville, T. A., Douglas, A. J.*: Interactions between dopamine and oxytocin in the control of sexual behaviour. *Prog. Brain Res.*, 2008, 170, 277–290.
- [54] *Page, D. T.*: A candidate circuit approach to investigating autism. *Anat. Rec. (Hoboken)*, 2011, 294, 1671–1684.
- [55] *Lukas, M., Neumann, I. D.*: Oxytocin and vasopressin in rodent behaviors related to social dysfunctions in autism spectrum disorders. *Behav. Brain Res.*, 2012 Aug 17. pii: S0166-4328(12)00529-3. doi: 10.1016/j.bbr.2012.08.011. [Epub ahead of print]
- [56] *Harony, H., Wagner, S.*: The contribution of oxytocin and vasopressin to mammalian social behavior: potential role in autism spectrum disorder. *Neurosignals*, 2010, 18, 82–97.
- [57] *Andari, E., Dubamel, J. R., Zalla, T., et al.*: Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107, 4389–4394.
- [58] *Rubin, L. H., Carter, C. S., Drogos, L., et al.*: Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 2010, 124, 13–21.
- [59] *Bales, K. L., van Westerhuyzen, J. A., Lewis-Reese, A. D., et al.*: Oxytocin has dose-dependent developmental effects on pair-bonding and alloparental care in female prairie voles. *Horm. Behav.*, 2007, 52, 274–279.
- [60] *Hashemi, F., Tekes, K., Laufer, R., et al.*: Effect of a single neonatal oxytocin treatment (hormonal imprinting) on the biogenic amine level of the adult rat brain. Could oxytocin-induced labour cause pervasive developmental diseases? *Reprod. Sci.*, 2013, Közlés alatt.
- [61] *Green, J. J., Hollander, E.*: Autism and oxytocin: new developments in translational approaches to therapeutics. *Neurotherapeutics*, 2010, 7, 250–257.
- [62] *Baskerville, T. A., Douglas, A. J.*: Dopamine and oxytocin interactions underlying behaviors: potential contributions to behavioral disorders. *CNS Neurosci. Ther.*, 2010, 16, e92–e123.
- [63] *Wahl, R. U.*: Could oxytocin administration during labor contribute to autism and related behavioral disorders? A look at the literature. *Med. Hypotheses*, 2004, 63, 456–460.
- [64] *Barch, D.M., Ceaser, A.*: Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn. Sci.*, 2012, 16, 27–34.
- [65] *Stanley, B., Molcho, A., Stanley, M., et al.*: Association of aggressive behavior with altered serotonergic function in patients who are not suicidal. *Am. J. Psychiatry*, 2000, 157, 609–614.
- [66] *Eaton, J. L., Roache, L., Nguyen, K. N., et al.*: Organizational effects of oxytocin on serotonin innervation. *Dev. Psychobiol.*, 2012, 54, 92–97.
- [67] *Plothe, C.*: The perinatal application of oxytocin and its possible influence on the human psyche. *Int. J. Prenatal. Perinatal. Psychol. Med.*, 2009, 21, 181–198.
- [68] *Carter, C. S.*: Developmental consequences of oxytocin. *Physiol. Behav.*, 2003, 79, 383–397.
- [69] *Bales, K. L., Boone, E., Epperson, P., et al.*: Are behavioral effects of early experience mediated by oxytocin? *Front. Psychiatry*, 2011, 2, 24. doi: 10.3389/fpsy.2011.00024
- [70] *Bales, K. L., Abdelnabi, M., Cushing, B. S., et al.*: Effects of neonatal oxytocin manipulations on male reproductive potential in prairie voles. *Physiol. Behav.*, 2004, 81, 519–526.
- [71] *Korenbrot, C. C., Paup, D. C., Gorski, R. A.*: Effects of testosterone propionate or dihydrotestosterone propionate on plasma FSH and LH levels in neonatal rats and on sexual differentiation of the brain. *Endocrinology*, 1975, 97, 709–717.
- [72] *Rougier, A., Auvergne, R.*: Adult brain neurogenesis and pathology. *Neurochirurgie*, 2004, 50, 33–41. [Article in French]
- [73] *Kim, H. J., Sun, W.*: Adult neurogenesis in the central and peripheral nervous system. *Int. Neurol. J.*, 2012, 16, 57–61.
- [74] *Yuan, T. F., Arias-Carrión, O.*: Adult neurogenesis in the hypothalamus: evidence, functions, and implications. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 2011, 10, 433–439.
- [75] *Lee, D. A., Blackshaw, S.*: WITHDRAWN: Functional implications of hypothalamic neurogenesis in the adult mammalian brain. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 2012 Jul 17. pii: S0736-5748(12)00339-5. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2012.03.300 [Epub ahead of print]

- [76] *Luzzati, F., De Marchis, S., Fasolo, A., et al.*: Adult neurogenesis and local neuronal progenitors in the striatum. *Neurodegener. Dis.*, 2007, 4, 322–327.
- [77] *Mehler, M. F.*: Epigenetic principles and mechanisms underlying nervous system functions in health and disease. *Prog. Neurobiol.*, 2008, 86, 305–341.
- [78] *Csaba, G.*: Hormonal imprinting – the unforeseeable future. [Hormonális imprinting – a kiszámíthatatlan jövő.] *Orv. Hetil.*, 2010, 151, 1323–1330. [Hungarian]
- [79] *Csaba, G.*: The immuno-endocrine system. A new endocrine theory: the problem of the packed transport. [Az immun-endokrin rendszer. Egy új endokrin elmélet: a sejtes szállítmányozás problémája.] *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 777–784. [Hungarian]
- [80] *Guiloteau, P., Zabielski, R., Hammon, H. M., et al.*: Adverse effects of nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2009, 60 (Suppl. 3), 17–35.
- [81] *Sönnichsen, A. C., Donner-Banzhoff, N., Baum, E.*: Food-drug interactions: an underestimated risk. *MMW Fortschr. Med.*, 2005, 147, 31–34.
- [82] *Malek, A., Blann, E., Mattison, D. R.*: Human placental transport of oxytocin. *J. Matern. Fetal Med.*, 1996, 5, 245–255.
- [83] *Benesová, O., Pavlik, A.*: Perinatal treatment with glucocorticoids and the risk of maldevelopment of the brain. *Neuropharmacology*, 1989, 28, 89–97.
- [84] *Ichinohashi, Y., Sato, Y., Saito, A., et al.*: Dexamethasone administration to the neonatal rat results in neurological dysfunction at the juvenile stage even at low doses. *Early Hum. Dev.*, 2012 Nov 12. pii: S0378-3782(12)00250-2. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.10.007 [Epub ahead of print]
- [85] *Pinborough-Zimmerman, J., Bilder, D., Satterfield, R., et al.*: The impact of surveillance method and record source on autism prevalence: collaboration with Utah Maternal and Child Health program. *Matern. Child Health J.*, 2010, 14, 392–400.
- [86] *Keyes, K. M., Susser, E., Cheslak-Postava, K., et al.*: Cohort effects explain the increase in autism diagnosis among children born from 1992 to 2003 in California. *Int. J. Epidemiol.*, 2012, 41, 495–503.
- [87] *Csaba, G., Inczeffi-Gonda, Á.*: Transgenerational effect of a single neonatal benzopyrene treatment on the glucocorticoid receptor of the rat thymus. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1998, 17, 88–92.
- [88] *Csaba, G., Inczeffi-Gonda, Á., Dobozy, O.*: Hereditary transmission to the F1-generation of hormonal imprinting (receptor memory) induced in rats by neonatal exposure to insulin. *Acta Physiol. Hung.*, 1984, 63, 93–99.
- [89] *Csaba, G., Kovács, P., Pállinger, É.*: Transgenerational effect of neonatal vitamin A or D treatment (hormonal imprinting) on the hormone content of rat immune cells. *Horm. Metab. Res.*, 2007, 39, 197–201.
- [90] *Csaba, G., Karabélyos, C., Inczeffi-Gonda, Á., et al.*: Three-generation investigation on serotonin content in rat immune cells long after beta-endorphin exposure in late pregnancy. *Horm. Metab. Res.*, 2005, 37, 172–177.

A citációk számának korlátozott volta miatt nem minden, a cikkben szereplő adat jelenhetett meg az irodalomjegyzékben. A szerző készséggel áll az érdeklődők rendelkezésére.

(Csaba György dr.,
Budapest, Pf. 370, 1445
e-mail: csagyor@dgci.sote.hu)

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara örömmel tesz eleget annak a hagyománynak, hogy volt diákjait jubileumi díszoklevéllel tünteti ki.

Kérjük ezért az orvosokat, akik diplomájukat az egyetem jogelődjénél, a BUDAPESTI KIRÁLYI MAGYAR PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN, a PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN illetve a BUDAPESTI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEMEN

1938-ban
1943-ban
1948-ban
1953-ban
1963-ban

szerezték meg, és szakterületükön legalább 30 évig dolgoztak, **2013. április 30-ig** nyújtsák be kérelmüket a **platina, rubin, vas, gyémánt,** illetve **arany díszoklevél** elnyerése érdekében az Általános Orvostudományi Kar Dékáni Hivatalához (1085 Budapest, Üllői út 26.).

Jelentkezési lap a Dékáni Hivatalban (Telefon: 317-6233) igényelhető vagy letölthető a Semmelweis Egyetem honlapjáról (www.semmelweis-egyetem.hu/aok/).