

A defenzív viselkedés szerotonerg szabályozása gerincesekben – A zebraadánió (*Danio rerio*) modell

Doktori értekezés

Varga Zoltán Kristóf



Semmelweis Egyetem

Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola

Témavezető:
főmunkatárs

Dr. Aliczki Manó, Ph.D., tudományos

Hivatalos bírálók:
tudományos főmunkatárs

Dr. Gyertyán István, Ph.D.,

tudományos tanácsadó

Dr. Topál József, Ph.D., D.Sc.,

Szigorlati bizottság elnöke:
egyetemi tanár

Dr. Rihmer Zoltán, D.Sc.,

Szigorlati bizottság tagjai:
tudományos munkatárs
kutató

Dr. Zachar Gergely, Ph.D.,
Dr. Kovács Krisztina, Ph.D.,

Budapest

2020

1. Bevezetés

A viselkedési válaszok speciális aleteit képezik a stressz-kutatás fókuszában álló, a környezet kihívásaira adott védekező viselkedésformák. Relevanciájuk többrétű; i) egyrészt kiemelkedően fontosak az egyed túlélésének szempontjából, illetve inadekvát megjelenésük számos pszichiátriai betegség központi tünete. Másrészt, ezzel szoros összefüggésben, ii) azok laborállatokban való kiváltása, manipulálása és vizsgálata az elsőszámú modellezési lehetősége az ilyen jellegű humán zavaroknak. Mind a klinikai, mind a preklinikai vizsgálatokból ismert, hogy a védekező viselkedésformák a szerotonerg rendszer irányítása alatt állnak. Erre egyrészt korrelatív bizonyítékok utalnak; i) a szerotonerg rendszer a védekező viselkedés kialakításának minden fontos anatómiai szintjén reprezentált, valamint ii) a védekező viselkedés megjelenésével párhuzamosan szerotonerg változások is megjelennek. Másrészt kauzális természetű kapcsolatra utal, hogy iii) a szerotonerg rendszer jelátviteli vagy anatómiai komponenseinek manipulálásával a viselkedési válasz is befolyásolható. A klasszikus rágsáló modellek tanulságai szerint a szerotonerg rendszer szabályozó szerepe rendkívül komplex, működése erősen függ mind a környezeti tapasztalattól, mind az aktuális környezeti kihívástokól, illetve számos élettani és viselkedési dimenziót érinthet. Ezek miatt szabályozó szerepének vizsgálatára kiemelkedően alkalmas lehet egy redukcionista megközelítésű modell, ahol a tényezők limitált száma mellett erős környezeti kontrolra van lehetőségünk és megfelelő fiziológiás és magatartási fenotipizálási eszköztár áll a rendelkezésünkre.

Az utóbbi évek talán legdinamikusabban teret nyerő redukcionista megközelítése a zebra-dánió (*Danio rerio*) modell, amely sikerét az emlősökéhez hasonló, de egyszerűbb felépítésű idegrendszerének, valamint a fajra alkalmazható élettani vizsgálómódszerek egyedülálló idő-, és térbeli felbontásának köszönheti. Azonban mivel a zebra-dánió viselkedésneurobiológiai alkalmazása még nagyon gyerekcipőben jár, kevés a fajt alkalmazó etiológiai faktorokat kamatoztató modell áll rendelkezésünkre, ráadásul ezek ritkán veszik figyelembe a rágesáló irodalom tanulságait. Azon kevés esetben, ahol a környezeti tapasztalat befolyásoló hatásait vizsgálják, jellemzően nem a fejlődés szempontjából kritikus ablakokra helyezik a hangsúlyt, pedig a zebra-dánió különleges egyedfejlődése és a viselkedési metamorfózis jelenléte indokolná azt. Ezen felül igen limitált számú olyan teszt áll a rendelkezésünkre, amelyben az elkerülő viselkedést fejlődési stádiumtól függetlenül vizsgálhatjuk, hiszen a sötét/világos elkerülés erősen fejlődésfüggő, míg a felszínkerülésre nincs is lárvára alkalmazható módszer, ráadásul utóbbiak szinte minden szerotonerg és környezeti manipulációra ellentétes módon reagálnak, tehát azok interpretációja sem teljes. Összekapcsolva a zebra-dánió egyszerűbb felépítésű idegrendszeréből és a fajra alkalmazható sokoldalú és fejlett élettani vizsgálómódszereiből származó előnyöket, a klasszikusan rágesálók esetében alkalmazott etiológiai és viselkedési fenotipizálási eszköztárral, a korábbiaknál sok szempontból kezelhetőbb és hatékonyabb modellek létrehozását vonhatja maga után. Ilyen megközelítésekkel vizsgálni a szerotonerg rendszer védekező viselkedésben betöltött komplex szerepét nagyban hozzájárulhat ehhez a

gerincesekben konzervált képet mutató jelenség jobb megismeréséhez és ezáltal potenciális terápiák fejlesztéséhez.

2. Célkitűzés

Phd értekezésem során célul tűztem ki egy olyan etiológiai modellt létrehozását zebraadánióban, amelyben, a rágcsáló irodalom tanulságait alapul véve, vizsgálhatók a szerotonerg rendszer defenzív viselkedési fenotípusra gyakorolt hatásai.

Ennek keretein belül célom **1)** korai fejlődési stádiumban lévő, lárva és juvenilis stádiumú zebraadániók védekező viselkedésrepertoárjának jellemzése, kitérve azok újdonság-, és szociális inger által vezérelt viselkedésére, valamint ezen viselkedések fejlődésére, illetve környezeti és farmakológiai érzékenységére. Ezt az újdonságra adott válaszok esetében a létező sötét/világos elkerülést (LDT) és thigmotaxist (OT) mérő tesztek validációjával (**1. Kísérlet**) és azok tanulságait alapul véve a felszínelkerülést mérő új teszt fejlesztésével (**2., 3. és 4. Kísérletek**), míg a szociális ingerre adott válaszok esetében a Dreosti féle U-alakú szociabilitás teszt validálásával kívánom elérni (**6. Kísérlet**).

A megfelelő fenotipizálási eszköztár validálását követően, **2)** célom olyan fejlődési periódus után kutatni, amely a környezeti ingerekre kiemelkedően érzékeny, ennél fogva kritikus a későbbi védekező viselkedés kialakulásának szempontjából, ezen okokból pedig alkalmas lehet egy környezeti perturbációs etiológiai modell kialakítására. Hipotézisem, hogy a zebraadániók viselkedési metamorfózisa egy ilyen kiemelt

érzékenységgel és plaszticitással bíró időszak. Ennek igazolásához azt vizsgálom, hogy a metamorfózis előtti (pre-metamorf) és ahhoz közeli (peri-metamorf) időszakokban az egyedek eltérő módon alakítják-e viselkedésüket a környezeti tapasztalat függvényében, képesek-e például környezeti habitációra (**5. Kísérlet**).

Ezt követően célom **3)** a legmagasabb érzékenységtől időszakban környezeti zavarásokat, akut kihívást és/vagy krónikus szociális izolációt alkalmazni, majd annak hatását vizsgálni a juvenilis (poszt-metamorf) védekező viselkedésre (**7., 8., 10., 11., 12., és 13. Kísérletek**).

Továbbá célom **4)** a legerősebb viselkedési hatásokkal bíró perturbáció további jellemzése, kitérve annak nyugalmi és stressz-indukált szerotonerg válaszokra gyakorolt hatására (**8. és 9. Kísérletek**), valamint ezek idegrendszeri lokalizációjára (**10. Kísérlet**). Ezzel párhuzamosan tervezem a zebra-dánió védekező viselkedéseire az irodalom alapján egységes hatást kifejtő 5HT_{1A} receptor agonista buspiron validálását, mint a szerotonerg jelátvitelt csökkentő eszközt (**9. Kísérlet**), majd annak alkalmazását a viselkedési és szerotonerg hatások közötti kapcsolat leírására (**10., 11., 12. és 13. Kísérletek**).

3. Módszerek

3.1. Környezeti és farmakológiai manipulációk

A zebra-dániók fejlődéskori környezetének juvenilis fenotípusra gyakorolt hatásait a lárvák krónikus szociális izolációjával, illetve egy akut újdonság kihívás alkalmazásával kívántuk elérni. Az izoláció 14 dpf korban kezdődött és 30 dpf korig tartott. Az egyes

kísérletekhez ugyanazon ivásból származó lárvákat random allokáltuk szociális, illetve izolációs nevelésre. Újdonság kihívásként a sötét/világos preferencia tesztnek (LDT) vetettük alá az állatokat 10 percen át, 14 dpf korban.

Farmakológiai kezelésként, szorongásoldó buspiront (0, 6.25, 12.5, 25, 50 és 100 mg/l), klórdiazepoxidot (CDP)(0, 0.1, 1, 10 mg/l), valamint a szorongáskeltő koffeint (0, 25, 50, 100 mg/l) alkalmaztunk, az állatok vízébe oldva, összesen 10 percig, a viselkedéstesztek előtt közvetlenül.

3.2. Viselkedési mintavételezés

Az állatok defenzív viselkedését az elkerülés-megközelítés konfliktuson alapuló nyílt tartály (OT), sötét/világos preferencia (LDT), és úszó keresztpalló (SPM) tesztekben vizsgáltuk, a szociális aktivitást az U-alakú szociabilitás (SP) tesztben vizsgáltuk, míg az állatok nyugalmi, illetve stressz-indukálta éberségét a szenzori-motoros reaktivitás (SMR) tesztekben vizsgáltuk. A vizsgált viselkedési végpontok az averzív vagy szociális zónában töltött idő, az ebből származtatott elkerülési index, illetve a lokomotoros aktivitást jelző zónák közti átlépések száma, az átlagebesség, vagy az aktív epizódok száma voltak.

3.3. Élettani mintavételezés

A központi idegrendszeri szerotonin (5-HT), dopamin (DA), noradrenalin (NA), valamint 5-hidroxi-indolecetsav (5-HIAA) teljes-agyi koncentrációjának meghatározására nagy teljesítményű

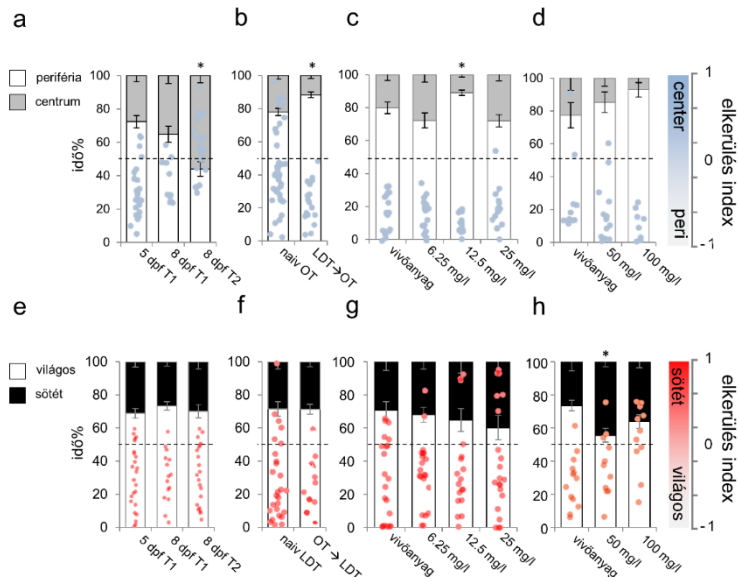
folyadékkromatográfia-tandem tömegspektrometria (HPLC/MS/MS) módszert alkalmaztunk. Az agymintákat véletlenszerűen 2-, illetve 3 darabonként technikai mintákba rendeztük, a végső koncentrációt a tömegre vonatkoztattuk.

Az 5-HT agyterület specifikus mennyiségét, fagyasztva metszett szeleteken végzett immunhisztokémiával és konfokális mikroszkópiával becsültük. Az 5-HT immunreaktivitást az elkészült képeken standard méretű vizsgálati zónákat kijelölve, azokra vetített százalékos arányban adtuk meg.

4. Eredmények

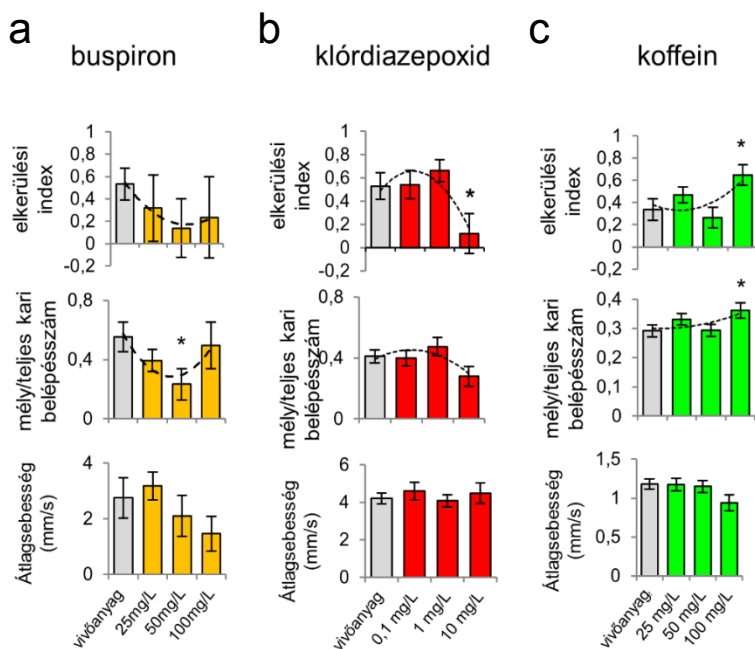
Az **1. kísérlet**ben lárva korú (5-8 dpf) zebradániók elkerülési viselkedésformáit vizsgáltuk az LDT és az OT tesztekben, kitérve azok korfüggésére és mérésük ismételtetésére (**1A**), összevonhatóságára (**1D**), és azok szorongásoldóra (buspiron) való érzékenységre (**1C** és **1D**)(1. ábra). Az OT tesztben a testisméltés csökkentette, más teszt előzetes alkalmazása növelte az elkerülést, illetve a szorongásoldó buspiron szintén az elkerülést erősítve hatott. Az LDT tesztben mért elkerülés a környezeti manipulációkra nem volt érzékeny, míg a buspiron azt csökkentette. Az OT és LDT tesztek periferiáját aljzati és felszíni részekre bontva láthattuk, hogy a tesztekben mért thigmotaktikus, centrum-kerülő viselkedés fordított viszonyban áll a felszín-elkerüléssel, így annak mérésére új megközelítést fejlesztettünk az

SPM teszt formájában.



1. ábra

A 2. kísérletben 8 dpf zebradániók, a két sekélyebb és két mélyebb karral rendelkező, ezáltal



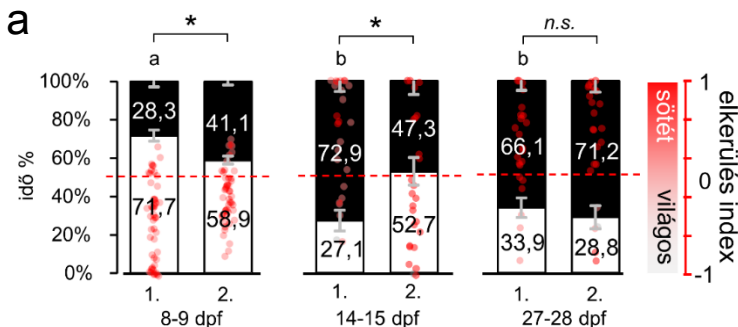
2. ábra

felszíni aktivitást mérő SPM tesztben mutatott explorációs mintázatát (2A), és annak humán szorongást befolyásoló ágensekre való érzékenységét vizsgáltuk (2B, 2C és 2D). A lárvakorú zebradániók a mély karokat preferálják, míg a centrumot és a sekély karokat kerülik. Ezt a tendenciát a szorongásoldó buspiron (2a ábra) és CDP (2b ábra) csökkentette, míg a szorongáskeltő koffein növelte (2c ábra), vagyis a felszínhez közeli zónák kerülése a szorongást befolyásoló farmakológiai ágensekre érzékeny.

A **3. kísérletben** juvenilis, 30 dpf korú zebradániókon validáltuk az SPM tesztet. Ehhez a lárvákön hatékonyan bizonyuló buspiron koncentrációt (50mg/l) alkalmaztuk rövid és hosszú inkubációs protokoll mellett. A hosszabb inkubációval adott buspiron csökkentette a felszínkerülési viselkedést.

A **4. kísérletben** az SPM teszt különböző körülmények között való alkalmazhatóságát és ismételhetőségét vizsgáltuk, a fényintenzitás, a vizuális ingerek és az előzetes tesztelés hatásait mérve. Juvenilis állatokon egyik tényezőnek sem volt szignifikáns hatása.

Az **5. kísérletben** a zebradániók veleszületett világoselkerülésének sötétkerülésbe fordulását, továbbá az elkerülési magatartás tapasztalatfüggésének fejlődésfüggő változását vizsgáltuk. A kísérletben ugyan abból az ivásból származó, 8, 14 és 28 dpf korú, teszt-naiv zebradániókat vetettünk alá az LDT-nek, majd a tesztet másnap megismételtük ugyanazokkal az állatokkal, potenciális habituációs válaszok után kutatva. Az állatok világoselkerülése a 2. hétre kialakult, majd stabil maradt. Ugyan akkor az 1 és 2 hetes állatok, ellentétben az 1 hónaposokkal, kor-függő elkerülésüket csökkentették a tesztismétlés hatására. A legerősebb reakciót a 2 hetes

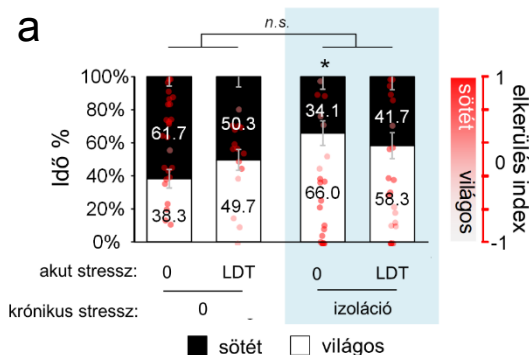


3. ábra

állatok adták (3a ábra).

A 6. kísérletben a zebra-dániók szociális aktivitásának mérésére alkalmas SP tesztet validáltuk a szociabilitás fejlődés-függő megjelenésével. A kísérletben ugyan abból az ívből származó, 8, 14 és 28 dpf korú, teszt-naiv zebra-dániókat vetettünk alá az SP-nek. Aktív szociális érdeklődést egyedül az 1 hónapos állatok esetében figyeltünk meg.

A 7. kísérletben azt vizsgáltuk, hogy a peri-metamorf ingerek krónikus hiánya, vagyis a szociális izoláció vagy egy akut kihívás jelenléte, úgy mint egy LDT teszt, befolyásolja-e a poszt-metamorf elkerülési viselkedését. 14 dpf korú zebra-dániókat 2 héten át izoláltunk és/vagy egy alkalommal LDT-nek vetettünk alá, majd sötétkerülésüket 29 dpf korban vizsgáltuk. A szociális izoláció az előzetes teszteléstől függetlenül csökkentette az elkerülést (4a. ábra), a zónák közötti átlépések számát



4. ábra

és az úszási sebességet.

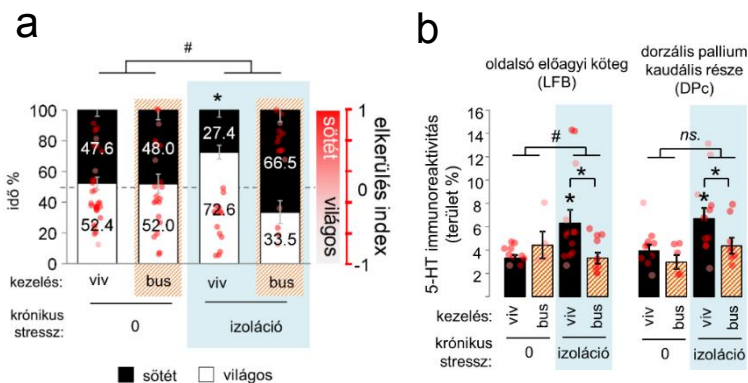
A **8. kísérlet**ben a peri-metamorf szociális izoláció poszt-metamorf, nyugalmi-és kihívás-indukált 5-HT szintre gyakorolt hatását vizsgáltuk. Ehhez HPLC-MS-MS módszerrel mértük a teljesagyi 5-HT szinteket szociálisan tartott és izolált, 30 dpf korú zebradániókból LDT teszt nélkül, illetve LDT teszt után közvetlenül és 1.5 órával. Míg a szociálisan tartott állatok erős 5-HT csökkenéssel reagáltak az LDT kihívásra, addig az izolált egyedek esetében egy csökkent alapi-, és erősen növekvő, rövidebb 5-HT választ detektáltunk. Az állatok viselkedését perces felbontásban vizsgálva látható, hogy a korábban tapasztalt csökkent világos-elkerülés a teszt első részére korlátozódott.

A **9. kísérlet**ben a peri-metamorf szociális izoláció szerepét vizsgáltuk a poszt-metamorf, LDT-indukált, teljesagyi 5-HT, 5-HIAA, DA és NA szintek kialakításában HPLC-MS-MS módszerrel. Ennek keretein belül továbbá vizsgáltuk, hogy az 5HT1AR parciális agonista bupipiron viselkedést befolyásoló koncentrációja alkalmas-e az 5-HT jelátvitel specifikus gátlására. Korábbi eredményeinket reprodukálva megfigyeltük, hogy az izoláció növeli az LDT-indukálta 5-HT szintet, illetve ugyan ezt figyeltük meg az 5-HIAA és DA esetében. Az előzetes bupipiron kezelés a előbbieket visszaállította a szociálisan tartott állatok szintjére, míg más monoamin koncentrációkra nem volt hatással.

A **10. kísérletben** a peri-metamorf szociális izoláció sötételkerülésére és előagyi 5-HT szintjére gyakorolt hatásainak kapcsolatát vizsgáltuk. A kísérletben szociálisan tartott és izolált juvenilis 30 dpf korú állatokat vetettünk alá az LDT tesztnek, majd 1.5 órával később termináltuk azokat a telencephalikus 5-HT immunhisztokémiai vizsgálatához. Az izoláció viselkedési és szerotonerg hatása közti kapcsolat feltárásához az LDT teszt előtt a szerotonerg jelátvitelt gátló buspiron kezelést alkalmaztunk. A korábban a teljesagy szintjén detektált 5-HT különbségek megjelentek az oldalsó előagyi köteg (LFB) és a dorzális pallium kaudális részének (DPc) szintjén, illetve

reprodukáltuk a korábban látott csökkent világos-elkerülést. Az előzetes bupipron kezelés mind a szerotonerg (5b ábra), mind a viselkedési hatásokat kivédte (5a ábra).

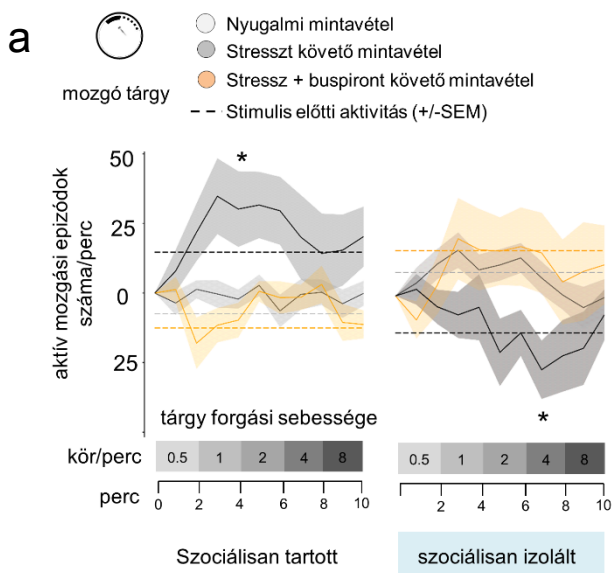
A **11. kísérletben** a peri-metamorf szociális izoláció szerepét vizsgáltuk a poszt-metamorf nyugalmi-, és kihívás-indukált éberségre. Ehhez szociálisan tartott és izolált, 30 dpf korú állatokat vetettünk alá a SMR tesztnek habituációt követően, illetve újdonsághelyzetben. A teszt mindkét szakaszában az állatoknak egy fekete körcikkelyt vetítettünk, ami 5 percen át mozdulatlan maradt, majd 2 percenként



5. ábra

gyorsuló sebességgel körözni kezdett összesen 10 percen át. A kihívás-indukált éberség potenciális szerotonerg háttérének feltárásához az állatokat az újdonsághelyzet előtt buspironnal kezeltük. A szociálisan tartott állatok nyugalmi körülmények között nem reagáltak a stimulusra, míg újdonsághelyzetben a cikkely megjelenésére csökkentették, annak mozgására megnövelték aktivitásukat (6. ábra bal). Ezzel szemben az izolált állatok csak nyugalmi körülmények között, illetve buspiron előkezelés hatására reagáltak a szociális csoport válaszához hasonlóan (6. ábra jobb).

A 12. kísérletben a peri-metamorf szociális izoláció poszt-metamorf felszínelkerülésére gyakorolt hatását



6. ábra

vizsgáltuk. A kísérletben szociálisan tartott és izolált, 30 dpf korú állatokat vetettünk alá az SPM tesztnek, illetve egy részüket előkezeltük buspironnal. Az izoláltan tartott állatok megnőtt felszínelkerülő viselkedést mutattak, amit az előzetes buspiron kezelés a szociálisan tartottak szintjére csökkentett.

A 13. kísérletben a peri-metamorf szociális izoláció poszt-metamorf szociális aktivitásra gyakorolt hatását vizsgáltuk. A kísérletben szociálisan tartott és izolált, 30 dpf korú állatokat vetettünk alá az SP tesztnek, illetve egy részüket előkezeltük buspironnal. Az izolált állatok erős szociális elkerülést mutattak, míg erre a buspiron kezelés nem volt hatással. Érdekes módon, a buspiron a szociálisan tartott állatoknál csökkentette a szociális aktivitást.

5. Következtetések

Kísérleteink során validáltuk a zebradánió korai fejlődése során megjelenő védekező viselkedésrepertoárt és az azt vizsgáló tesztek, beleértve a thigmotaxist kiváltó OT-t, a szkototaxist kiváltó LDT-t, illetve a szociális aktivitást kiváltó SP-t, valamint új megközelítéseket fejlesztettünk a felszínelkerülés és a stressz-indukálta éberség vizsgálatára az SPM és az SMR tesztek formájában. Ezt követően definiáltunk egy a viselkedési metamorfózissal egybeeső (peri-metamorf) érzékeny időszakot a fejlődés első hónapjában, ahol az egyedek plasztikusabb viselkedést mutattak a poszt-metamorf állapottal összevetve. Az ebben az időszokban alkalmazott szociális izoláció hatására a juvenilis

zebradániók csökkent elkerülést mutattak vizuális és felerősödött elkerülést nem-vizuális újdonságstressz hatására, valamint szociális ingerre. A csökkent vizuális alapú elkerülés potenciálisan visszavezethető a nyugalmi és stressz-indukált körülmények között megjelenő éberségi állapotok izoláció okozta eltolódására. Ezzel párhuzamosan az izolált állatok nyugalmi körülmények között alacsonyabb, míg kihívás hatására magasabb 5-HT koncentrációt mutattak, amely detektálható volt az előagy, elkerülést és éberséget szabályozó pallialis területein. Mind a viselkedési, mind pedig a szerotonerg változások megelőzhetők voltak az előzetes buspiron kezeléssel a nélkül, hogy az más monoamin szinteket befolyásolt volna, ami a változások szerotonerg hátterét mutatja. Munkahipotézisünk, hogy az 5-HT tónus nyugalmi körülmények között megszüri az ingereket, illetve arra adott válaszokat, ezzel nem-impulzív keretek közé szorítva a viselkedést. Újdonság stressz hatására a lezuhanó 5-HT szint teret enged a stressz-asszociált fiziológiás működéseknek és éberségnek, ezzel facilitálva a viselkedési választ, potenciálisan a dorzális pallimon keresztül. Ezzel ellentétben az izoláltan tartott állatok esetében látott, nyugalmi-, és stressz-indukált állapotok „felcserélődése” inadekvát reaktivitással és elkerüléssel járhat együtt.

Kísérleteink során sikerrel állítottunk be már publikált, és fejlesztettünk új fenotipizálási eszközöket a zebraadánió korai defenzív viselkedésrepertoárjának vizsgálatára. Ezen felül a tesztekben mutatott viselkedés környezeti érzékenységét és fejlődését a korábbiaknál jóval részletesebben karakterizáltuk. Ezek a tesztek,

különös tekintettel az SPM paradigmára, kiemelkedően hasznosak lehetnek mind a nagy-áteresztőképességű farmakológiai és genetikai szűrővizsgálatokban, mind a komplexebb etiológiai modellek fenotipizálásában, mind pedig a zebradánióra elérhető in vivo élettani képző eljárások viselkedési korrelátumainak leírásában. Az SPM az első modell, amely i) képes a zebradánió legrobosztusabb szorongás-asszociált viselkedését, a felszínelkerülést mérni több tíz állaton szimultán, ráadásul i) a kísérleti körülményekre csak mérsékelt érzékeny, ami nagyban megkönnyíti az ilyen jellegű vizsgálatokat, végül pedig iii) a benne látott viselkedési végpont az ontogenezis során stabil expressziót mutat, tehát alkalmazható a korai időszakok viselkedési fenotípusának longitudinális jellemzésére. Fontos újításunk még iv) az SMR paradigma, ami egyedülálló módon lehetőséget biztosít az éberség vizsgálatára mind nyugalmi, mind stressz-indukált állatokban. Látható, hogy ezek a körülmények jellegzetesen más élettani állapotokat és ennek nyomán eltérő viselkedési válaszkészséget promótálnak, aminek vizsgálata kiemelkedően fontos lehet a neuropszichiátriai modellalkotásban, különös tekintettel az adekvát stressz-válasz létrejöttének vizsgálatára. A fenotipizálási eszköztár fejlesztésén túl munkánk során létrehoztunk egy szociális izolációt követő akut kihívásra adott válaszkészségen alapuló modellt, amiből számos értékes információt nyertünk és nyerhetünk a jövőben. Egyrészt v) leírtuk, hogy az állatok fejlődésének első hónapjában történő viselkedési metamorfózis egy a viselkedés rövidtávú kifejeződése szempontjából érzékeny, és a viselkedés hosszútávú kialakulása szempontjából kritikus

időszakot jelöl ki. Ebben a potenciálisan „környezeti mintavételező” szerepű időszakban, a szociális izoláció, vagyis vi) a környezeti ingerek tartós hiánya egy atipikus szerotonerg és ezzel összefüggésben szétkapcsolódott viselkedési fenotípust hozott létre, aminek vizsgálata értékes adatokkal szolgálhat az korai plasztikus időszakok fenotípus formáló szerepéről. Ugyan akkor mivel vii) a modellben mind a szociálisan tartott, mind a szociálisan izolált állatok esetében nagyon karatkeres és meglepően szimetrikus nyugalmi-, és stressz-indukált 5-HT válaszokat detektáltunk, az alkalmas lehet a szerotonerg jelátvitel általános hatásainak vizsgálatára is. Végül, de nem utolsó sorban, viii) a modell számos, a zebradánió irodalomból ezidáig hiányzó információt szolgáltatott, ami a viselkedésneurobiológia és stressz-kutatás ezen még gyerekcipőben járó, de ígéretes ágát szolgálhatja.

6. Saját publikációk jegyzéke

1. Varga ZK, Pejtsik D, Biró L, Zsigmond Á, Varga M, Tóth B, Salamon V, Annus T, Mikics É, Aliczki M, Conserved serotonergic background of experience-dependent behavioral responsiveness in zebrafish (*Danio rerio*). *JNeurosci*, 2020 April; in print
2. Varga ZK, Zsigmond Á, Pejtsik D, Varga M, Demeter K, Mikics É, Haller J, Aliczki M. The swimming plus-maze test: a novel high-throughput model for assessment of anxiety-related behaviour in larval and juvenile zebrafish (*Danio rerio*). *Scientific reports*. 2018 Nov 8; 8(1):16590

