

Abstrakt

Cíl: Cílem disertační práce bylo zjistit, které z neuro-ontogenetických stadií vývoje laboratorního potkana má pro expozici metamfetaminu (MA) zásadnější vliv na jeho chování v dospělosti a určit tak kritickou vývojovou periodu pro účinky této drogy. V experimentální části studie byl testován vliv prenatální a neonatální expozice MA na chování, sociální interakce, kognitivní funkce a aktivní vyhledávání drog v dospělosti.

Metodika: Dospělé samice laboratorního potkana byly vystaveny během různého stadia gestace a laktace působení MA (5 mg/ml/kg) nebo fyziologického roztoku (S) (1 mg/kg). Testované látky byly aplikovány subkutánně během první poloviny gestace (ED 1-11), druhé poloviny gestace (ED 12-22), nebo během časně laktace (PD 1-11). Účinek prenatální expozice MA se na mláďata přenášel transplacentárně; účinek expozice během časně laktace se na mláďata přenášel prostřednictvím mateřského mléka. Na to, abychom mohli porovnat míru přenosu účinku nepřímé expozice MA prostřednictvím mateřského mléka, zvolili jsme si další skupinu mláďat, kterým jsme během stejné aplikační periody (PD 1-11) aplikovali testované látky přímo subkutánně. Tímto způsobem jsme získali 8 skupin exponovaných mláďat: ED 1-11 MA, S; ED 12-22 MA, S; PD 1-11 nepřímo MA, S; PD 1-11 přímo MA, S. Tato mláďata byla testována v dospělosti (PD 60-90) pomocí behaviorálních testů na aktivní vyhledávání drog (CPP), na vzájemné chování dvou jedinců (SIT), na chování jedince v neznámém prostředí (Laboras test) a na učení a paměť v dospělosti (MWM). Na vyvolání drogové závislosti v testu CPP jsme dospělým zvířatům během fáze podmiňování podávali MA v dávce 5 mg/ml/kg. Protože naše předešlé studie odhalily zvýšenou citlivost potomků na akutní aplikaci MA po prenatální expozici té samé drogy, polovině zvířat v dospělosti jsme před/během testu SIT, Laboras a MWM aplikovali akutní dávku MA (1 mg/ml/kg). Kontrolní skupině zvířat jsme aplikovali S (1 mg/kg). U samic jsme sledovali fázi estrálního cyklu.

Výsledky: Výsledky studie ukázaly, že prenatální a neonatální expozice MA neovlivnily vznik drogové závislosti v dospělosti, ale vedly k deficitům v sociálním chování, v motorické aktivitě a v kognitivních schopnostech zvířat v dospělosti. Akutní aplikace MA (5 mg/ml/kg) v testu CPP vedla u zvířat

k vytvoření drogové závislosti. Akutní aplikace MA (1 mg/ml/kg) vedla u zvířat k redukci sociálního chování a ke zvýšení motorické aktivity. V testu MWM vedla akutní aplikace MA ke snížení schopnosti zapamatovat si polohu skrytého ostrůvku u zvířat exponovaných během ED 12-22. Samice byly aktivnější v testu SIT a Laboras testu, navíc citlivost na akutní drogu během proestru/estru mezipohlavní rozdíly ještě zdůraznila. Samice také dosahovaly horších výsledků v testu učení a paměti. Přímá expozice MA subkutánně během PD 1-11 vedla k výraznějším deficitům v chování zvířat než nepřímá expozice prostřednictvím mateřského mléka.

Závěr: Na základě všech našich zjištění jsme dospěli k závěru, že kritickou vývojovou periodou pro účinky MA na chování zvířat v dospělosti je druhá polovina prenatálního vývoje a časné postnatální období u laboratorního potkana, což odpovídá přibližně druhému a třetímu trimestru prenatálního vývoje u lidí.