

577.17.432:612.821:616-092.9

VLIV VAZOPRESINOVÝCH ANALOGŮ NA CHOVÁNÍ LABORATORNÍCH POTKANŮ

RNDr. Marie KOUPILOVÁ, CSc., RNDr. Tomislav BARTH, DrSc.
Vojenská lékařská akademie JEP, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)
ČSAV - Ústav organické chemie a biochemie, Praha

Úvod

Otázka vlivu neurohypofyzálních hormonů na chování živočichů se jeví v poslední době jako velmi aktuální. Výsledky experimentálních pozorování ukazují, že neuropeptidy s klasickou hormonální funkcí mají vliv i na funkce intelektuální (18). Zda jde o efekt přímý, nebo zprostředkovaný je předmětem četných diskusí a dalšího výzkumu.

Vazopresin a jeho analogy jsou pokládány za modulatory monoaminergního přenosu. Zvyšují obrat noradrenalinu v mnoha oblastech mozku včetně limbického systému, tj. míst, která představují anatomický základ pro interpretaci jeho behaviorální úlohy (5, 15). V pokusech na zvířatech byl vliv těchto látek pozorován na vyhasínání naučeného chování (4), na aktivní i pasivní avoidance reakce (6, 16) a další behaviorální projevy (3, 11, 17, 19, 21, 24, 27). Nás také zajímala otázka možného protektivního účinku těchto látek proti psychosyndromu vyvolanému psychicky zneschopňujícími látkami, konkrétně 3-chinuklidyl benziátem (QB). V této práci jsme se zabývali účinky dvou vazopresinových analogů (D-Tyr²) kyseliny presinové a des-Gly NH₂⁹(Orn⁸) vazopresinu, látek bez presorického a antidiuretického efektu. Jejich vliv jsme sledovali na některé projevy chování laboratorních potkanů.

Materiál a metody

Peptidy

(D-Tyr²) kyselina presinová (PA-1) a des-Gly-NH₂⁹(Orn⁸) vazopresin (DGLOVP) byly syntetizovány v laboratořích organické chemie a biochemie ČSAV. Obě látky byly ředěny ve fyziologickém roztoku a potkanům aplikovány intraperitoneálně. Kontrolním zvířatům byl podán stejný objem fyziologického roztoku.

Pokusná zvířata

Pokusy byly provedeny na potkaních samcích kmene Wistar o hmotnosti 200-220 g. Zvířata byla 14 dní adaptována na podmínky ústavního vivaria. Mimo pokusná sezení byla zvířata chována v klecích z plexiskla po 3 jedincích. V pokusech s apetitivní motivací měla zvířata sníženou dietu na 8 g na potkana a den.

Aparatura I

Ve Skinnerově boxu byla zvířata učena podle početního schématu mačkat páčku za odměnu cukerného roztoku.

Nácvik zvířat byl zahájen po zavedení 14denního dietního režimu a během pokusu byla zvířatům ještě snížena dávka pelet z 12 g na 8 g na potkana a den. Nácvik byl nejprve prováděn pomocí ručního ovladače, prostřednictvím kterého byl zvířatům podáván 16% roztok sacharózy do doby, než potkan sám začal spojovat mačkáním páčky předem naprogramovaný mechanismus krmítka. Frekvence manipulace (stisknutí páčky:otevření krmítka) byla postupně zvyšována až do počtu posilování 1:6, kterého bylo dosaženo v období 21 dní.

Postup

Před podáním látek byla zvířata rozdělena do skupin o 6 členech. Naměřená hodnota (latence času přístupu ke krmítku) před aplikací sloužila jako kontrolní údaj (kontrola vlastní). Kontrolní skupině byl podán fyziologický roztok, pokusným skupinám postupně obě látky v dávkách 1,0 a 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Aplikace farmak byla provedena i.p. Peptidy byly podány den po kontrolním testu a v následujících sezeních byl pak sledován jejich účinek na výbavnost z paměti. Skupině, která dostala DGLOVP, byla v 8. sezení vyvolána amnézie pomocí QB látky v dávce 2,0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ aplikované 20 min před testem. Následující testy byly provedeny denně bez podání látek až do 11. sezení, kdy byl pokusným zvířatům opět ve stejných dávkách jako na začátku pokusu podán DGLOVP a pak denně sledováno vyhasínání naučených reakcí. U druhého testovaného peptidu PA-1 bylo dodrženo stejné schéma pokusu, vyhasínání reakcí bylo sledováno déle, tj. do 27. sezení.

Statistické hodnocení bylo provedeno metodou polynomu 5. stupně a významnost rozdílů počítána t-testem.

Aparatura II

Pokus byl prováděn v reflexním podmiňovači (25). Jde o plexikový box (40x23x11) s elektrifikovanou podlahou, který je konstruován na kyvném podstavci, umožňujícím pohyb ve směru vertikálním i horizontálním. Úkolem zvířete je přeběhnout do bezpečné části boxu na zvukový podnět, který trvá 3 s. Obranný reflex je vypracován na základě dvojího posílení (sklopení boxu do vertikální polohy a aplikace elektrického šoku). Vypracování obranného reflexu trvá po dobu 20 spojů během jednoho sezení. Každý spoj představuje cyklus od vložení zvířete do boxu až po aplikaci šoku. Měří se latence času, za kterou zvíře unikne do bezpečné části boxu, a počet šoků.

Postup

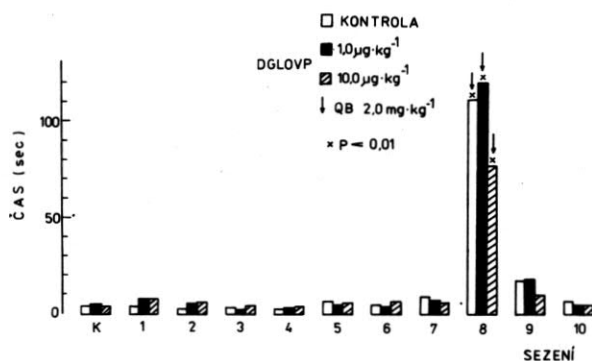
Oba analogy vazopresinu v dávkách 1,0 a 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ byly naučeným potkanům obranných reakcí aplikovány i.p. ihned po kontrolním testu a retence paměti byla pak sledována v sezeních jdoucích za sebou po dnu. V devátém sezení byla všem skupinám navozena amnézie anticholinergním halucinogenem QB v dávce 2,0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 20 min před testem. V jedenáctém sezení byly pokusným skupinám opět podány analogy vazopresinu 60 min před

testem a sledována rychlost vyhasínání obranných reakcí.

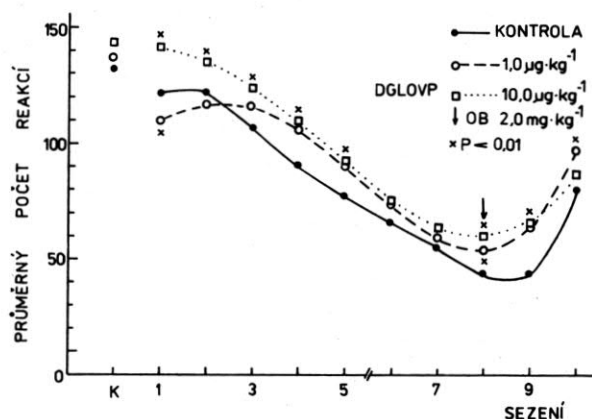
Statistické hodnocení bylo provedeno metodou polynomu 5. stupně a významnost rozdílů počítána t-testem.

Výsledky

Na prvním obrázku je znázorněn výsledek pokusu, kde byl sledován vliv DGLOVP na rychlost vybavování z paměti potkanů v operantním chování. Obě skupiny zvířat s podávanými dávkami 1,0 a 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ měly v prvním týdnu pokusných sezení, tj. po dobu 7 dní, kolísavou odpověď. Střídala se kratší a delší časová latence sledovaných reakcí. Statisticky významně zhoršené reakce byly pozorovány po aplikaci QB látky. Nejmenší byly zhoršeny reakce těch zvířat, kterým byl předem podán DGLOVP v dávce 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Na obr. 2 je znázorněna závislost DGLOVP (1,0 a 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) na druhé sledované veličině, tj. frekvenci manipulace s krmítkem. Nejvyššího počtu krmítek dosáhla skupina zvířat po dávce 10 μg . Příznivě se projevil vliv obou dávek této látky při narušené paměti anticholinergně působící QB látkou aplikovanou i.p. v dávce 2,0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ po týdenním působení DGLOVP.

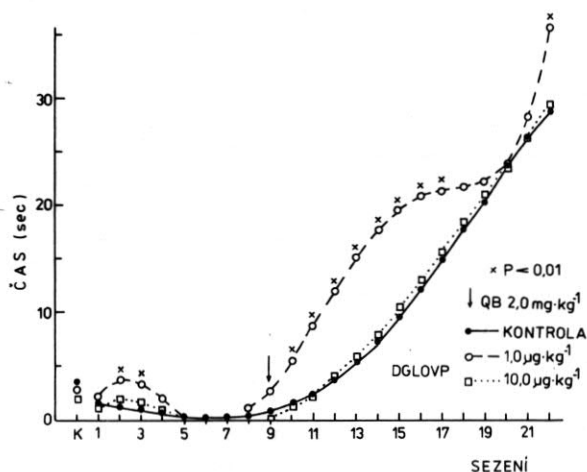


Obr. 1 Účinky DGLOVP na rychlost vybavování z paměti v operantním chování potkanů. DGLOVP v dávce 1,0 a 10,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ byl podán i.p. po 1. kontrolním sezení a dále pak v sezení 11. V 8. pokusném sezení byla všem skupinám aplikována QB látka v dávce 2,0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Bylo sledováno jejich vzájemné působení.



Obr. 2 Operantní chování sledované po i.p. podání DGLOVP vyjádřené průměrným počtem frekvence manipulace s krmítkem v 15. min testu. V 8. sezení sledován vliv QB látky.

Pozitivní účinky DGLOVP na vybavování z paměti při averzivní motivaci nebyly pozorovány. V prvních dnech po aplikaci dávky 1,0 µg byly reakce spíše zhoršeny, během několika dní se tento stav upravil k normě. Po aplikaci látky QB se vybavnost z paměti nezhoršila u zvířat, kterým byla předem aplikována peptidergická látka DGLOVP v dávce 10,0 µg. Nejrychlejší vyhasínání naučených reakcí pak bylo pozorováno u skupiny potkanů, která dostala DGLOVP v dávce 1,0 µg. Opakovaně byla tato látka podána v 11. sezení. Měřen byl čas úniku zvířete před bolestivou stimulací (obr. 3).

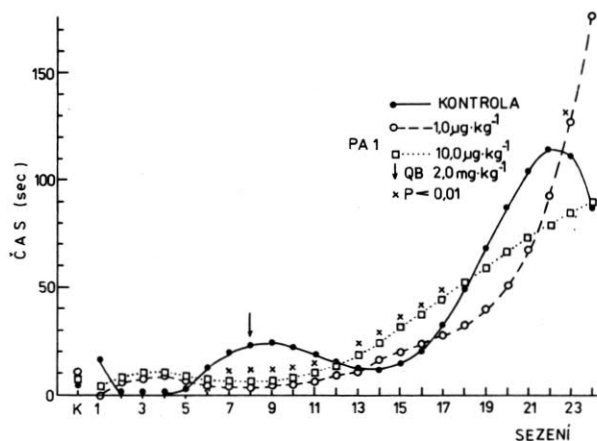


Obr. 3 Účinky DGLÖVP na obranně reflexivní chování potkanů. Aplikace látky byla provedena i.p. den po kontrolním sezení a před 11. sezením. V 9. sezení pak byla aplikována látka QB. Vyhasínání reakcí naučeného chování bylo pozorováno ve 22 sezeních. Měření byl čas úniku zvířete před bolestivou stimulací.

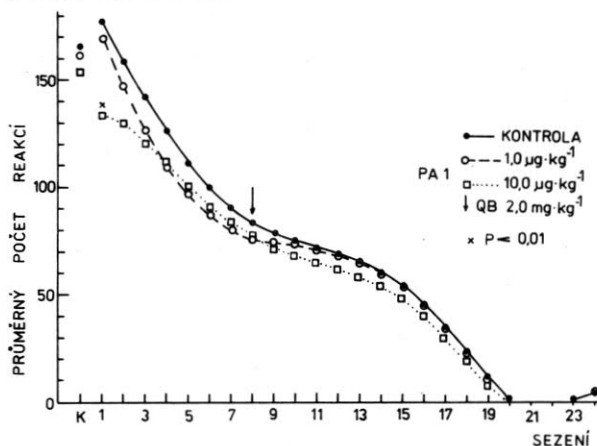
Účinky dalšího námi zkoušeného analogu vazopresinu PA-1 byly zjišťovány stejnými metodami jako u analogu DGLOVP. Jeho vliv byl pozorován na rychlost výbavnosti z paměti, vyjádřenou časovou latencí přístupu ke krmítku. PA-1 byl aplikován jedenkrát po kontrolním testu a v následujících devíti sezeních pak sledováno jeho působení. Jak je patrné z obrázku 4, zvřátka po podání dávky 1,0 i 10,0 μg si rychleji vybavovala z paměti naučené reakce po týdenním působení této látky. K ověření jeho účinnosti proti amnézii jsme opět modelovali stav ztráty paměti QB látkou. Operantní chování těchto zvřát nebylo tímto zásahem narušeno. Po dalším podání PA-1 v 16. sezení bylo sledováno vyhasínání reakcí po vyloučení potravinového stimulu. Rychlejší vyhasínání reakcí měla zvřátka s předchozí aplikací PA-1.

Frekvence manipulace (obr. 5) vyjádřená počtem krmitků byla u všech tří pozorovaných skupin shodná. Účinek QB látky se na sledované reakce neprojevil i vyhasínání reakcí bylo u všech tří skupin stejně rychlé.

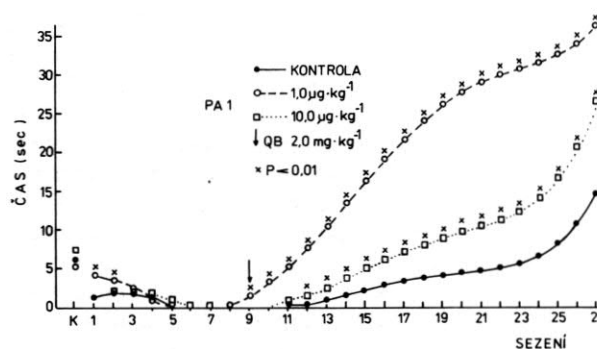
Na obr. 6 jsou vyjádřeny výsledky pokusu obranně reflexivního chování potkanů. Rychlost reakcí měřená časovou latencí přeběhu byla zhoršena bezprostředně po podání dávky 1,0 µg PA-1. Tato skupina zvířat měla zhoršené reakce po aplikaci QB látky. Po druhé aplikaci PA-1 v 11. sezení měla tato skupina nejrychlejší vyhásinání reakcí po přerušení bolestivého stimulu. Zvířata, která dostala dávku 10,0 µg, měla také signifikantně zvýšené vyhasinání reakcí. Nejpomaleji reagovala skupina kontrolní.



Obr. 4. Účinky PA-1 na výbavnost z paměti zvířat v testu operantního chování. Aplikace peptidu byla provedena den po kontrolním sezení. Pro navození amnézie bylo použito QB látky. Druhá aplikace PA-1 byla provedena v 11. sezení a sledováno vyhasínání reakcí. Měřen byl čas přístupu zvířete ke krmítku.



Obr. 5 Operantní chování sledované po aplikaci PA-1 vyjádřené frekvencí manipulace s krmítkem v 15.min testu. PA-1 byl i.p. podán první a jedenáctý den pokusu. Aplikace QB byla provedena osmý den pokusu.



Obr. 6 Účinky PA-1 na obranné reflexivní chování potkanů. Rychlost úniku zvířete před bolestivým stimulem byla sledována ve 27 sezeních. PA-1 byl podán i.p. v prvním a jedenáctém sezení. V 9. sezení byla vyvolána amnézie QB látkou.

Diskuse

Hormony peptidergní povahy jsou považovány za regulátory paměťových procesů. Jejich činnost může být také modulována ostatními neurotransmitery, které na sebe v mozkových neuronech vzájemně působí. Tento náález již

předznamenával objev koexistence neuropeptidů s ostatními neurotransmitery v jednom neuronu (9). Vazebná místa pro vazopresin byla zjištěna v hypothalamu a septální oblasti. Zvýšení vazby podporovalo i zvýšení pH a přítomnost Mg iontů (10).

V předložené práci byly testovány účinky dvou analogů vazopresinu na apetitivní a averzivní chování potkanů a dále pak jejich interakce anticholinergně působící látkou. V behaviorálních pokusech na potkanech jsme zjistili, že námi testované analogy vazopresinu DGLOVP i PA-1 působí na různě motivovanou paměť odlišně. DGLOVP výrazně neovlivnil ani operantní ani obranně reflexivní chování. Jeho pozitivní efekt spočíval v tom, že bránil vyvolání amnézie anticholinergní látkou tam, kde bylo použito averzivní motivace. Ovlivnil rychlost vyhasínání reakcí v testu obranně reflexivního chování, a to ve smyslu jejího zvýšení.

Halucinogenní látky, tedy i látka QB použitá k navození amnézie, vyvolávají řadu příznaků vyplývajících z ovlivnění neurovegetativního systému a z ovlivnění psychických funkcí, které jsou známé jako centrální anticholinergní syndrom. K vyvolání změn psychiky stačí poměrně nízké dávky QB látky. Její LD₅₀ u potkanů se pohybuje kolem 300 mg.kg⁻¹. V organismu vyvolává poruchy stavu vědomí nebo vigility, paměti a intelektových funkcí.

Druhý námi zkoušený analog vazopresinu PA-1 pozitivně ovlivnil v operantním chování retenci paměti od šestého dne po jeho aplikaci. Stejně jako DGLOVP bránil rozvoji amnézie po aplikaci QB látky u operantního chování. Dále bylo zjištěno rychlejší vyhasínání reakcí v pokusech s averzivní i apetitivní motivací. Jeho vliv nebyl pozorován na vlastní operantní chování, tj. manipulaci s krmítkem. Zvíře si tak omezilo příjem cukerného roztoku. Rychlost reakcí u obranně reflexivního chování nebyla látkou PA-1 výrazně ovlivněna bezprostředně po její aplikaci. Zhoršená výbavnost z paměti byla pozorována u skupiny zvířat ovlivněných QB látkou, která předem dostala dávku 1,0 μg.kg⁻¹ PA-1. Tato skupina měla později nejrychlejší vyhasínání reakcí ve vztahu ke kontrole i při srovnání se zvířaty, která dostala dávku PA-1 10,0 μg.kg⁻¹.

Výsledky našeho pokusu naznačují, že obě látky působí selektivně na některé kvality chování. K prokázání behaviorálních účinků peptidergických látek je důležitá volba metodických přístupů. Nejčastěji se používá aktivní a pasivní avoidance. Zajímavé jsou však výsledky pozorování účinku vazopresinu na chování potkanů v radiálním bludišti. Se zvyšující se dávkou vazopresinu bylo pozorováno zpoždění reakcí zvířat v bludišti (behaviorální inhibice). Jeho účinky nemají pravděpodobně přímý centrální efekt, ale působí přes endokrinní činnost (7). Boakes (1) pozoroval po AVP špatnou pohyblivost až nehybnost, vrávoravost a inhibici exploatační aktivity. Mundy a Iwamoto (20) zjistili, že DGAVP v dávkách 10-30 μg nemá účinky na osvojování ani vyhasínání reakcí. Naproti tomu prokázali inhibiční působení skopolaminu na tyto reakce v dávkách poměrně nízkých 0,1-0,8 mg.kg⁻¹. Také pokusy na dobrovolnících (23) nepotvrdily teorii o paměťovém zlepšení po aplikaci DGAVP. Naproti tomu van Ree (22) pozoroval, že ACTH a vazopresin zlepšují vytváření a udržení paměťové stopy. Behaviorální účinek ACTH a příbuzných

peptidů byl krátkodobý, kdežto účinek vazopresinu a jeho analogů přetrvával po aplikaci ještě po jeho vyloučení z organismu (28). Již mikrodávky měnily aminergní obrat neurotransmiterů v limbickém systému a dalších oblastech (5), které se podílejí na tvorbě pamětní stopy. Paměťová reaktivace po hypotermii byla pozorována pouze u těch zvířat, kterým byl při tréninku podáván vazopresin (26).

V našich pokusech jsme zjistili, že DGLOVP a PA-1 ovlivňují působení cholinergních látek. Podobné výsledky jsme našli i při aplikaci dalších vazopresinových analogů dGAVP (13) a DGAVP (14) i jiných látek peptidergické povahy (12). Tyto nálezy také podporují názor o možné interakci látek, které ovlivňují různé neurotransmiterové systémy. Jako příklad lze uvést činnost DDAVP a TRH na centrální noradrenergický systém (2). Mikrodávka vazopresinu do denta gyrus u potkana zlepšila paměť a zvýšila noradrenergický obrat (8).

Vzájemná interakce látek cholinergních a peptidergických ukazuje na určitou schopnost ovlivnění vazebných míst, respektive na jejich možné uvolnění z inhibičního vlivu anticholinergik. Naše nálezy podporují názor, že peptidergické látky mají modulační schopnost, to znamená selektivní působení na motivaci chování, nikoliv přímý efekt na paměť.

Souhrn

Práce se zabývá studiem dvou analogů vazopresinu na některé projevy chování laboratorních potkanů. Účinky (D-Tyr²) kyseliny presinové (PA-1) a des-Gly NH₂⁹(Orn⁸) vazopresinu (DGLOVP) byly testovány na operantní chování při apetitivní motivaci a na obranně reflexivní chování při averzivní motivaci. Vliv těchto látek byl dále testován na vyvolanou amnézii QB látkou (3-chinuklidyl benzilát) a nakonec pak bylo sledováno vyhasínání reakcí po další aplikaci obou peptidů. Analogy vazopresinu byly podávány v dávkách 1,0 a 10,0 μg.kg⁻¹, QB látka v dávce 2,0 mg.kg⁻¹.

DGLOVP neovlivnil rychlost vybavování z paměti vypracované při apetitivní motivaci a nebránil vývoji amnézie po QB látce. Tato zvířata měla vyšší frekvenci manipulace s krmítkem při operantním chování. Přiznivý efekt DGLOVP nebyl prokázán ani na obranně reflexivní chování potkanů, ale jeho aplikace bránila rozvoji amnézie po QB. Bylo prokázáno rychlejší vyhasínání reakcí po druhé aplikaci peptidu.

Lepší výbavnost z paměti u operantního chování bylo zjištěno od 6. dne po aplikaci PA-1. Negativní vliv QB se u těchto zvířat neprojevil. Vyhasínání reakcí měla tato skupina rychlejší než kontroly. Nebyly pozorovány změny ve frekvenci manipulace s krmítkem. PA-1 neovlivnil rychlost vybavování reakcí u obranně reflexivního chování. Obě pokusné skupiny měly signifikantně rychlejší vyhasínání reakcí.

Literatura

1. BOAKES, R. J. et al.: Abnormal Behavioural Changes Associated with Vasopressin-Induced Barrel Rotations. *Brain Res.*, 326, 1983, s. 65-70.

2. BRAMBILLA, F. et al.: Neuropeptide Therapies in Chronic Schizophrenia: TRH and Vasopressin Administration. *Neuropsychobiology*, 15, 1986, s. 114-121.
 3. BUREŠOVÁ, O. - ŠKOPKOVÁ, J.: Vasopressin Analogues and Spatial Working Memory in the 24-Arm Radial Maze. *Peptides*, 3, 1982, s. 725-727.
 4. WIED, D. de et al.: *Nature*, 308, 1984, s. 276.
 5. DOGTEROM, J. - BUIJS, R. M.: Vasopressin and Oxytocin Distribution in Rat Brain: Radioimmunoassay and Immunocytochemical Studies. *Neuropeptides and Neural Transmission*, edited by C. Ajmone Marsan and W. Z. Traczyk. Raven Press, New York 1980, s. 307-311.
 6. DOKLA, C. P. J. - THAL, L. J.: Nucleus Basalis Magnocellularis Lesions Facilitate Two-Way Active Avoidance. *Physiol. Behav.* 46, 1989, s. 763-765.
 7. HAAREN, F. van - ZANTEN, S. van - van de POLL, N. E.: Vasopressin Disrupts Radial-Maze Performance in Rats. *Behav. Neural Biol.*, 45, 1986, s. 350-357.
 8. HAMBURGER-BAR, R. - NEWMAN, M. E.: Effect of Vasopressin on Noradrenaline-Induced Cyclic AMP Accumulation in Rat Brain Slices. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 22, 1985, s. 183-187.
 9. HOKFELT, T. et al.: Cellular Localization of Peptides in Neural Structures. *Proc. R. Soc. Lond. B.*, 210, 1980, s. 63-77.
 10. JUNIG, J. T. - ABOOD, L. G. - SKROBALA, A. M.: Two classes of arginine vasopressin binding sites on rat brain membranes. *Neurochem. Res.*, 10, 1985, s. 1187-1202.
 11. KOOB, G. F. et al.: Role of Neuropeptides in Learning Versus Performance: Focus on Vasopressin. *Brain Res. Bull.*, 23, 1989, s. 359-364.
 12. KOUPILOVÁ, M. - FUSEK, J. - HRDINA, V.: The effect of opioid peptides on the behaviour of rats treated with hallucinogens. *Activ. nerv. sup. (Praha)*, 26, 1984, s. 71-72.
 13. KOUPILOVÁ, M. et al.: Our Experience with the effects of vasopressin analogue on the behaviour of laboratory rats. *Activ. nerv. sup. (Praha)*, 28, 1986, s. 323-324.
 14. KOUPILOVÁ, M. et al.: Effects of the synthetic analogue of vasopressin (DGAVP) at systemic and local application on the behaviour of the laboratory rat. *Activ. nerv. sup.*, 31, 1989, s. 224-225.
 15. KOVÁCS, C. L. et al.: Effect of oxytocin and vasopressin on memory consolidation sites of action and catecholaminergic correlates after local microinjection into limbic-midbrain structures. *Brain. Res.*, 175, 1979, s. 303-314.
 16. KOVÁCS, G. L. et al.: Facilitation of Avoidance Behavior by Vasopressin Fragments Microinjected into Limbic-Midbrain Structures. *Brain Res.*, 371, 1986, s. 17-24.
 17. KREJČÍ, I. et al.: Effect of Neurohypophyseal Hormone Analogs and Fragments on Learning and Memory Processes in Behavioral Tests. *Neuropeptides and Neural Transmission*. Edited by C. Ajmone Marsan and W. Z. Traczyk. Raven Press, New York, 1980, s. 301-306.
 18. LEGROS, J. J. - BERTHIER, M. T.: Vasopressin and vasopressin analogues for treatment of memory disorders in clinical practice. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 12, 1988, s. 71-86.
 19. MESSING, R. B. - SPARBER, S. B.: Does vasopressin really facilitate memory processes? *Trends Pharmacol. Sci.*, 5, 1984, s. 149-152.
 20. MUNDY, W. R. - IWAMOTO, E. T.: Studies on Desglycinamide Arginine Vasopressin and Scopolamine in a Modified/Lever-Touch Autoshaping Model of Learning-Memory in Rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 27, 1987, s. 307-315.
 21. PIETROWSKY, R. et al.: Effects of DGAVP on Verbal Memory. *Peptides*, 9, 1989, s. 1361-1366.
 22. REE, J. M. van et al.: Neurohypophyseal principles and memory processes. *Biochem. Pharmacol.*, 27, 1978, s. 1793-1797.
 23. SNEL, J. - TAYLOR, J. - WEGMAN, M.: Does DGAVP influence memory, attention and mood in young healthy men? *Psychopharmacology*, 92, 1987, s. 224-228.
 24. ŠKOPKOVÁ, J. et al.: The Effect of AVP and DGAVP on the Exploratory Activity of Rats. *Peptides*, 8, 1987, s. 785-790.
 25. TIKAL, K.: Apparatus for rapid elaboration of simple or avoidance responses. *Physiol. bohemoslov.*, 35, 1986, s. 566.
 26. TINJUS, T. P. et al.: Differential actions of arginine vasopressin and alpha-melanocyte-stimulating hormone on reactivation of memory after hypothermia-induced amnesia. *Physiol. Psychol.*, 14, 1986, s. 15-22.
 27. TINJUS, T. P. - BECKWITH, B. E. - OLTMANNS, D.: Arginine Vasopressin Facilitates Reversal Learning in Albino, but not Hooded Rats. *Peptides*, 10, 1989, s. 237-239.
 28. WIMERSMA GREIDANUS, T. B. van: Neuropeptides and Avoidance Behavior with Special Reference to the Effects of Vasopressin, ACTH and MSH on Memory Processes. *Central Nervous system Effects of Hypothalamic Hormones and Other Peptides*, edited by Collu et al. Raven Press, New York, 1979, s. 177-187.
- Klíčová slova: Potkan; (D-Tyr²) kyselina presinová; Des-Gly NH⁹₂ (Om⁹) vazopresin; (3-chinuklidyl benzilát); Amnézie; Vyhasinání reakcí; Operantní chování.