

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR**

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**INTRAAMYGDALOID OXITOCIN MAGATARTÁSI  
HATÁSAI VALPROÁT INDUKÁLTA AUTIZMUS  
ÁLLATMODELLBEN**

Dr. Vörös Dávid

Elméleti Orvostudományok Doktoriskola  
Iskolavezetője: Prof. Dr. Reglódi Dóra  
Programvezető: Prof. Dr. Zelena Dóra  
Témavezető: Dr. László Kristóf

Pécsi Tudományegyetem OGYDHT

Pécs, 2026.

## 1. Bevezetés

Az idegrendszeri fejlődési rendellenességek világszerte minden kultúrában és populációban megjelennek, azonban prevalenciája függ az életkortól, a diagnosztikai gyakorlattól és szocioökonómiai státusztól. Konzisztensen magasabb a férfiak között. A 18 év alatti populációban globális előfordulásuk 4,7–18,3% között mozog, amelyet feltehetően módszertani eltérések magyaráznak. A komorbid idegfejlődési zavarok gyakoriak [1]. Egy amerikai vizsgálat szerint a 3–17 éves korosztályban a figyelemhiányos hiperaktivitás zavar prevalenciája 8,5%, az autizmus spektrum zavaré 2,9%, az értelmi fogyatékoságé 1,4%, a tanulási zavaroké 6,4% volt; az előfordulás alacsonyabb házas szülők és testvérekkel élő gyermekek esetében, míg alacsonyabb szocioökonómiai státusz mellett magasabb értékeket mértek [2]. 1990 és 2021 között az autizmus spektrum zavar prevalenciája emelkedett, ami a patomechanizmusok pontosabb feltárását és új terápiás célpontok azonosítását indokolja [3].

## 2. Autizmus spektrum zavar

Az autizmus spektrum zavar egy pervazív idegrendszeri fejlődési rendellenesség, amelyet a szociális kommunikáció és interakció zavara, valamint a korlátozott, repetitív viselkedésmintázatok jellemeznek [4]. Prevalenciája világszerte megközelítőleg 1% [5], hazánkban mintegy 1,4%, amely az ellátórendszeri korlátok miatt valószínűleg alábecsült [6]. Kialakulásában genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak [7]. Az oxitocin receptor gén és epigenetikai módosulásai hozzájárulhatnak a kórkép patogeneziséhez. A hipermetiláció önmagában nem tekinthető egyértelmű kockázati tényezőnek: felnőttekben több kvantitatív tünettől mutat összefüggést, míg gyermekekben a hipometiláció bizonyult rizikófaktornak [8]. A környezeti hatások közül kiemelendő az intrauterin valproát expozíció, amely több vizsgálat szerint növeli a kialakulás kockázatát [9,10]. Az oxitocin az alapvető tünetek enyhítésében ígéretes neuropeptid lehet [11]. Kontrollált klinikai vizsgálatok szerint intravénás alkalmazása javította a tüneteket, különösen a szociális viselkedést [12]. Korábban megfigyeltük, hogy a centrális amygdalába mikroinjektált 10 ng oxitocin pozitív megerősítő hatású, és javítja a memóriateljesítményt neurotipikus patkányokban [13,14]. E jutalmazó hatásban a dopaminerg rendszer szerepe is igazolható [15]. Egy 132 publikációt elemző összefoglaló tanulmány szerint a vemhesség 12,5. napján alkalmazott 400–600 mg/kg valproát az utódokban autizmusra jellemző viselkedésváltozásokat idéz elő, több viselkedési doménben kimutatható eltéréssel, ami a modell érvényességét erősíti [16]. Az intrauterin valproát expozíció következtében a posztnatális 5. napon az állatok csökkent ultrahang-vokalizációt mutattak, mind a hívások száma, mind azok időtartama elmaradt a neurotipikus kontrolltól. A valproáttal exponált csoportban a primer kortikális és parvalbumin-pozitív neuronok csökkent dendritikus elágazást és rövidebb neuriteket mutattak, míg a GABAerg neuronok arborizációja fokozódott, a szomatosztatin-pozitív sejtekben pedig nem volt kimutatható változás. Az eredmények alapján a prenatális valproát expozíció a kérgi neuronok morfológiájának és a GABAerg jelátvitel markereinek megváltozásán keresztül járulhat hozzá a korai vokalizációs és motoros eltérésekhez [17]. A modell nemcsak viselkedési és neuroanatómiai változásokat, hanem bél-mikrobiom diszbiózist is mutat [18]. Korábbi vizsgálatunkban megfigyeltük, hogy a probiotikus kezelés csökkentette a szociális viselkedési

eltéréseket, ami a mikrobiom és az érett agy közötti kapcsolatot támasztja alá [19]. Az amygdalát azért választottuk célterületként, mert kulcsszerepet játszik a szociális viselkedésekben, és diszfunkciója hozzájárulhat az autisztikus fenotípus kialakulásához [20].

### 3. Célkitűzés

Kutatásunk célja annak feltárása volt, hogy az intraamygdaloid oxitocin miként befolyásolja a megerősítési folyamatokat, az anxietást és a szociális viselkedést, valamint, hogy ezek a hatások milyen receptor mechanizmusokon keresztül valósulnak meg a valproát indukálta autizmus modellben.

#### 3.1 Megerősítés

Annak meghatározása, hogy a centrális amygdalába juttatott oxitocin pozitív vagy negatív megerősítő hatást fejt-e ki prenatálisan valproáttal kezelt hím Wistar patkányokban, valamint, hogy e hatás oxitocin receptor-függő-e és dopamin D2 receptor mechanizmusok révén módosítható-e.

#### 3.2 Anxietás

Az intraamygdala oxitocin anxietásra gyakorolt hatásának meghatározása autisztikus jeleket mutató állatokon, valamint az azt közvetítő receptor mechanizmusok feltárása.

#### 3.3 Szociális viselkedés

Az intraamygdala oxitocin szerepének meghatározása a szociális viselkedés szabályozásában kontroll és valproát-kezelt állatokban, valamint a hatás receptor mechanizmusainak vizsgálata.

### 4. Anyagok és módszerek

#### 4.1 Kísérleti állatok

Összesen 186 hím Wistar patkányt használtunk (szociális interakció: 65; emelt keresztpalló: 42; kondicionált helypreferencia: 79). Az állatok neurotipikusak vagy autisztikus jegyeket mutatók voltak. A kísérletek az intézményi, nemzeti és nemzetközi állatjóléti előírások betartásával zajlottak, az ARRIVE irányelvek szerint. Etikai engedély számaink: (BA02/2000-8/2012, BA02/2000-64/2017 és BA02/2000-04/2021 PTE-ÁOK – jóváhagyta az Állatkísérletek Tudományos Etikai Tanácsa. Az autisztikus fenotípust a vemhesség 12,5. napján alkalmazott 500 mg/ttkg valproát intraperitoneális

injekcióval indukáltuk [21]. A korai neurológiai fejlődést righting reflex és negatív geotaxis teszttel, valamint maternális szeparációt követő ultrahangos vokalizációval vizsgáltuk. A csökkent ultrahangos vokalizáció a szocio-kommunikációs zavar indikátora [22]. Négyhetes korban szociális interakció és open field tesztet végeztünk. A beválogatás feltétele a kontrollhoz viszonyított csökkent szociális aktivitás és fokozott repetitív viselkedés volt.

#### 4.2 Sztereotaxikus műtét

A 270–290 g testtömeg elérésekor bilaterális vezetőkanyulokat implantáltunk a centrális amygdala fölé a Paxinos–Watson atlasz alapján [23]. A műtét ketamin és diazepam anesztéziában történt, antibiotikum-profilaxissal. A vizsgálatokat standardizált körülmények között, legalább hatnapos regenerációt követően végeztük.

#### 4.3 Anyagbeadás

A vizsgálatok előtt öt perccel bilaterális mikroinjekciót adtunk a centrális amygdalába (0,4  $\mu$ L oldalanként): 10 ng oxitocin, 20 ng oxitocin receptor antagonist, 4  $\mu$ g dopamin D2 receptor antagonist vagy vivőanyag. A beadás egyenletes nyomással történt, majd a kanült további 60 másodpercig a helyén hagytuk a diffúzió biztosítására. A csoportokat alomhatás kizárásával alakítottuk ki [24]. A viselkedést videófelvétel alapján elemeztük.

#### 4.4 Szövettan

A kísérlet végén az állatokat túlaltattuk és transcardiálisan perfundáltuk. A 40  $\mu$ m vastag metszeteket Cresyl ibolyával festettük, és a beadási helyeket agyatlasz alapján rekonstruáltuk [23]. Csak a pontos kanülpozíciójú állatok adatait vontuk be az elemzésbe.

#### 4.5 Statisztikai analízis

Az adatok normalitását ellenőriztük, majd az adatokat egy- és kétszemponos varianciaanalízissel, Tukey-féle post hoc teszttel értékeltük. Az eredményeket átlag  $\pm$  standard hiba formában közöltük; a szignifikanciaszint  $p < 0,05$  volt

## 5. Magatartási tesztek

### 5.1 Kondicionált helypreferencia teszt

Az oxitocin és oxitocin receptor antagonistá hatásának vizsgálatok a kétszemponos varianciaanalízis szignifikáns főhatást mutatott a próbák [ $F(1,34) = 5.746$ ,  $p < 0,05$ ] és a kezelések [ $F(3,34) = 4.883$ ,  $p < 0,05$ ] tekintetében, valamint szignifikáns interakciót igazolt [ $F(3,32) = 6.189$ ,  $p < 0,01$ ]. A valproát + 10 ng oxitocin csoportban ( $n = 7$ ) a teszt napon szignifikánsan nőtt a kezelési kvadránsban eltöltött idő a kontrollcsoportéhoz ( $n = 6$ ,  $p < 0,05$ ) és a habituáció során mért értékhez képest ( $p < 0,05$ ), ami pozitív megerősítő hatásra utal. Az oxitocin receptor antagonistá előkezelés ( $n = 7$ ) ezt a hatást kivédte ( $p < 0,05$ ), míg az antagonistá önmagában ( $n = 7$ ) nem befolyásolta a helypreferenciát a kontrollhoz viszonyítva ( $n = 6$ , N.S.), ugyanakkor szignifikánsan eltért az oxitocinnal kezelt csoporttól ( $p < 0,05$ ).

A dopamin D2 receptor antagonistá előkezelés vizsgálatok a varianciaanalízis szintén szignifikáns próba- [ $F(1,35) = 4.648$ ,  $p < 0,05$ ], kezelés- [ $F(3,35) = 3.441$ ,  $p < 0,05$ ] és interakciós hatást mutatott [ $F(3,35) = 6.536$ ,  $p < 0,01$ ]. A valproát + 10 ng oxitocin csoportban ( $n = 7$ ) a teszt fázisban mért preferencia szignifikánsan meghaladta a kontrollcsoport ( $n = 8$ ,  $p < 0,05$ ) és a habituáció során mért értéket ( $p < 0,05$ ). A dopamin D2 receptor antagonistá előkezelés ( $n = 7$ ) megszüntette az oxitocin pozitív megerősítő hatását ( $p < 0,05$ ). Az antagonistá önmagában ( $n = 7$ ) nem változtatta meg a helypreferenciát a kontrollhoz képest ( $n = 8$ ), azonban szignifikánsan eltért az oxitocinnal kezelt csoporttól ( $p < 0,05$ ).

### 5.2 Emelt keresztpalló teszt

Az állatok szorongását emelt keresztpalló teszttel vizsgáltuk. A berendezés négykarú, szürkére festett fa struktúra volt, két nyitott ( $50 \times 10$  cm) és két, oldalfallal határolt ( $50 \times 10 \times 40$  cm) karral, egy méter magasságban. Anyagbeadáskövetően az állatokat a központi platformra helyeztük, zárt kar felé fordítva. Az ötperces vizsgálat során rögzítettük a karbelépések számát, a nyitott és zárt karokon eltöltött időt, valamint a letekintések gyakoriságát. Minden állat egyszer vett részt a vizsgálatban [25]. Negyvenkét állatból öt csoportot alakítottunk ki: kontroll, valproát, valproát + 10 ng oxitocin, valproát + oxitocin receptor antagonistá + oxitocin, valamint valproát + oxitocin receptor antagonistá.

A nyitott karokon eltöltött idő tekintetében az egyszemponos varianciaanalízis szignifikáns különbséget mutatott [ $F(4,33) = 4,387$ ,  $\eta^2 = 0,347$ ,  $p < 0,01$ ]. A valproát + 10 ng oxitocin csoport ( $n = 8$ ) több időt töltött a nyitott karokon, mint a valproát ( $p < 0,05$ ), a valproát + oxitocin receptor antagonistá + oxitocin ( $p < 0,05$ ) és a valproát + oxitocin receptor antagonistá csoport ( $p < 0,05$ ). A kontroll és a valproát + oxitocin csoport között nem volt különbség. Az oxitocin receptor antagonistá előkezelés kivédte az oxitocin anxiolitikus hatását, míg önmagában nem módosította a viselkedést. A kontroll állatok több időt töltöttek a nyitott karokon, mint a valproáttal kezelt csoport ( $p < 0,05$ ).

Hasonló mintázat jelent meg a nyitott karokra történő belépések számában [ $F(4,33) = 3,162$ ,  $\eta^2 = 0,265$ ,  $p < 0,05$ ]: a valproát + oxitocin csoport gyakrabban lépett be, mint a többi valproátkezelt csoport ( $p < 0,05$ ), míg a kontroll és a valproát + oxitocin csoport között nem volt eltérés.

A letekintések számában szintén szignifikáns különbség mutatkozott [ $F(4,33) = 12,345$ ,  $\eta^2 = 0,599$ ,  $p < 0,001$ ]. A valproát + oxitocin csoport több letekintést mutatott, mint a többi valproátkezelt csoport ( $p < 0,05$ ). Az oxitocin receptor antagonistá előkezelés ezt a hatást megszüntette. A kontroll állatok szintén több letekintést mutattak, mint a valproát csoport ( $p < 0,05$ ).

### 5.3 Szociális interakció teszt

A szociális interakciót 150×40×40 cm-es háromkamrás apparátusban vizsgáltuk [26]. Az egyik oldalkamrában stimulus állat, a másikban üres ketrec helyezkedett el. A szociabilitást a szociális és nem szociális zónában eltöltött idő arányaként határoztuk meg [27]. Hatvanöt állatból nyolc csoportot alakítottunk ki: neurotipikus kontroll, neurotipikus + oxitocin, neurotipikus + oxitocin receptor antagonistá + oxitocin, neurotipikus + oxitocin receptor antagonistá, valamint valproát, valproát + oxitocin, valproát + oxitocin receptor antagonistá + oxitocin, valproát + oxitocin receptor antagonistá.

Neurotipikus állatoknál az egyszempontos varianciaanalízis szignifikáns különbséget mutatott [ $F(3,29) = 6,402$ ,  $p < 0,01$ ]. A 10 ng oxitocin csoport több időt töltött a szociális zónában, mint a kontroll vagy az oxitocin receptor antagonistával kezelt csoportok ( $p < 0,05$ ).

Valproátkezelt állatoknál a kétszempontos varianciaanalízis szignifikáns főhatást igazolt az intrauterin kezelésre [ $F(1,36) = 39,895$ ,  $p < 0,05$ ], az intraamygdaloid kezelésre [ $F(3,36) = 15,575$ ,  $p < 0,05$ ], valamint interakciót is kimutatott [ $F(3,35) = 20,888$ ,  $p < 0,05$ ]. A valproát + oxitocin csoport több időt töltött a szociális zónában, mint a többi valproátkezelt csoport ( $p < 0,05$ ), és nem különbözött a neurotipikus kontrolltól. Az oxitocin receptor antagonistá előkezelés kivédte az oxitocin hatását, míg önmagában nem módosította a szociális viselkedést.

A nem szociális zónában eltöltött idő és a szociabilitási index eredményei ezzel konzisztens mintázatot mutattak: az oxitocin növelte a szociális preferenciát, az oxitocin receptor antagonistá ezt kivédte, önmagában azonban nem befolyásolta a viselkedést.

## 6. Diskusszió

### 6.1 Kondicionált helypreferencia

Korábbi eredményeink alapján az intraamygdaloid 10 ng oxitocin pozitív megerősítő hatást vált ki kondicionált helypreferencia tesztben neurotipikus patkányoknál, míg a magasabb dózis (100 ng) nem befolyásolja a helypreferenciát [14]. Az oxitocin megerősítő hatása dopamin D2 receptor antagonistá előkezeléssel kivédhető [15], ami a dopaminerg rendszer közreműködésére utal. Jelen vizsgálatunkban megfigyeltük, hogy az intraamygdaloid oxitocin jutalmazó hatása a valproát indukálta autizmus spektrum zavar patkánymodellben is fennáll [28]. Ez különösen figyelemre méltó annak fényében, hogy autizmus spektrum zavarban a jutalmazó rendszer hipoaktivitását feltételezik [29]. Eredményeink szerint azonban a 10 ng oxitocin a centrális amygdalóba mikroinjektálva megerősítő hatást fejt ki.

Az oxitocin pozitív megerősítő hatását több agyterületen is leírták [14,30], továbbá perifériás alkalmazása is motivációt fokozó hatással bír kondicionált helypreferencia paradigmában [31]. A helypreferencia kialakulása motivációs és memóriefolyamatokat egyaránt feltételez; a teszt során az állatnak emlékeznie kell a kezelési kvadránsra, így a paradigma memóriefüggő kondicionálást is tükröz [32]. A dopaminerg rendszer ismertén kulcsszerepet játszik a megerősítésben, a tanulásban és a memóriefolyamatokban [33], és működési zavara több hipotézis szerint jelen van autizmus spektrum zavarban [34].

Hipotézisünk szerint az oxitocin pozitív megerősítő hatása az autisztikus vonásokat mutató patkányokban legalább részben a mezolimbikus dopaminerg rendszeren keresztül érvényesül. A mezolimbikus rendszer diszfunkciója a társas készségek sérüléséhez, míg a nigrostriatalis pálya zavara sztereotip viselkedéshez vezethet [34]. Mivel a mezolimbikus rendszer központi szerepet tölt be a motivációban és a jutalmazásban, sérülése csökkent jutalomértékeléssel és megváltozott motivációval járhat. Ez összhangban áll a szociális motiváció elméletével, amely szerint autizmus spektrum zavarban a szociális ingerek jutalmazó értéke csökkent, ami a társas megismerés és készségek sérüléséhez vezet [34]. Leírták a dopaminfelszabadulás csökkenését és a jutalmazó rendszer hipoaktivitását, amely nemcsak szociális, hanem nem szociális jutalmak feldolgozását is érinti [29]. Az oxitocinerg és dopaminerg rendszerek szoros funkcionális kapcsolatban állnak [35]. Dopamin D2 és oxitocin receptorok ko-lokalizációját mutatták ki a centrális amygdalában és a striatumban [36]; a ventrális tegmentális area dopaminerg neuronjai oxitocin receptorokat expresszálnak és a limbikus struktúrákhoz vetülnek [37]. Az oxitocin képes modulálni a dopaminfelszabadulást a mezolimbikus rendszerben [37]. A centrális amygdalában oxitocin–dopamin D2 receptor heterokomplexeket írtak le, és a dopamin D2 receptor agonista fokozhatja az oxitocin hatását [38]. Az oxitocin receptor promotor aktivációja növelheti a dopamin D2 receptor jelátvitelét facilitáló allosztérikus interakció révén [38]. E mechanizmusok alapján a dopamin D2 receptor antagonistá által kivédett megerősítő hatás hátterében az oxitocin–dopamin D2 heterokomplexek működésének gátlása állhat. Ugyanakkor a mezolimbikus rendszer pontos szerepének tisztázásához további vizsgálatok szükségesek.

## 6.2 Emelt keresztpalló teszt

Az emelt keresztpalló teszt eredményei megerősítik, hogy a prenatális valproát kezelés szorongásfokozó hatású [21], amelyet az amygdala fokozott reaktivitása kísér [39]. Az oxitocin az amygdalában bizonyítottan modulálja a szorongást [15]. Korábban kimutattuk, hogy 10 ng oxitocin anxiolitikus hatású neurotípusos hím patkányokban [40]; jelen vizsgálatunkban ez a hatás a valproáttal kezelt állatokban is megjelent. Az intraamygdaloid oxitocin növelte a nyílt karokon eltöltött időt és a belépések számát [41], valamint növelte a letételek gyakoriságát, amely a szorongás csökkenésének viselkedéses indikátora [25]. A hatás oxitocin receptor specifikusnak bizonyult, mivel az oxitocin receptor antagonistá előkezelés kivédte azt [41]. A peptid típusú antagonistákkal szemben a nem peptid típusú szelektív antagonistá alkalmazása lehetővé tette a receptor specificitás vizsgálatát, mivel a peptid antagonisták parciális agonista tulajdonsággal is

bírhathatnak [42]. Az eredmények arra utalnak, hogy az oxitocin az amygdala aktivitásának modulálásán keresztül csökkentheti a szorongást [43].

### 6.3 Szociális interakció

A szociális interakció vizsgálatában a valproát modellben a szociális viselkedés csökkenése volt megfigyelhető [44]. Az intraamygdaloid oxitocin kezelés növelte a szociális interakció idejét, miközben nem befolyásolta a megtett távolságot, ami specifikus szociális hatásra utal [44]. Az oxitocin receptor antagonistáknak önmagában nem módosította a szociális interakcióval töltött időt, de előkezelésként kivédte az oxitocin hatását, megerősítve a receptor mediált mechanizmust [44]. Amennyiben az antagonisták nem gátolták volna a hatást, felmerülhetne a vazopresszin receptorok szerepe, mivel a két rendszer szerkezeti és funkcionális átfedést mutat [45].

A valproát modell széles körben elfogadott az autizmus spektrum zavar preklinikai vizsgálatában [46]. A modellben csökkent oxitocin mRNS-szintet, kevesebb oxitocin immunoreaktív sejtet és alacsonyabb liquor szintet írtak le [46]. Az oxitocin rendszer érintettségét monogén és multigén modellekben is kimutatták [47]. Klinikai adatok szerint az intranazális oxitocin bizonyos esetekben javítja a szociális működést, bár a hosszú távú hatások és az optimális dózis meghatározása további vizsgálatokat igényel [48]. Az autizmus spektrum zavar gyakori komorbiditása a szorongás [49], amely jelentősen rontja az életminőséget [50], és összefügg a gyengébb szociális és tanulmányi teljesítménnyel [51]. Az oxitocin szerepét mind a szociális megerősítéses tanulásban [52], mind az empátia és bizalom modulálásában leírták [53].

## 7. Konklúzió

7.1 A centrális amygdalába juttatott 10 ng oxitocin pozitív megerősítő hatást váltott ki prenatálisan valproáttal kezelt, autisztikus vonásokat mutató hím Wistar patkányokban. A hatás oxitocin receptor specifikus volt, és dopamin D2 receptor antagonistáknak előkezeléssel kivédhetőnek bizonyult, ami a dopaminerg rendszer részvételére utal.

7.2 Az intraamygdaloid oxitocin csökkentette a szorongásos viselkedést valproát indukálta autizmus állatmodellben. 10 ng oxitocin mind a nyílt karokon eltöltött időt, mind a nyílt karokra lépések és a letekintések számát is növelte emelt keresztpalló tesztben, mely hatása oxitocin receptor specifikus volt.

7.3 Az amygdala centrális magjába mikroinjektált 10 ng oxitocin növelte a szociális interakcióval töltött időt a modellben. Hatását az oxitocin receptorokon keresztül fejthette ki.

Eredményeink alapján az intraamygdaloid oxitocin kedvezően befolyásolta az autizmus spektrum zavar egyes viselkedési dimenzióit a valproát indukált autizmus állatmodellben. Azonban a mechanizmusok pontos feltárásához további preklinikai és klinikai vizsgálatok szükségesek.

## 8. Irodalomjegyzék

1. Francés, L.; Quintero, J.; Fernández, A.; Ruiz, A.; Caules, J.; Fillon, G.; Hervás, A.; Soler, C.V. Current State of Knowledge on the Prevalence of Neurodevelopmental Disorders in Childhood According to the DSM-5: A Systematic Review in Accordance with the PRISMA Criteria. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health* **2022**, *16*, 27, doi:10.1186/s13034-022-00462-1.
2. Yang, Y.; Zhao, S.; Zhang, M.; Xiang, M.; Zhao, J.; Chen, S.; Wang, H.; Han, L.; Ran, J. Prevalence of Neurodevelopmental Disorders among US Children and Adolescents in 2019 and 2020. *Front. Psychol.* **2022**, *13*, doi:10.3389/fpsyg.2022.997648.
3. Jia, T.; Kong, Y.; Zhao, G.; Wang, Y. Trends and Cross-Country Inequalities in the Global Burden of Neurodevelopmental Disorders among Children Aged 0–14 from 1990 to 2021. *Front. Public Health* **2025**, *13*, doi:10.3389/fpubh.2025.1609254.
4. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; American Psychiatric Association Publishing, 2022; ISBN 0-89042-575-2.
5. Zeidan, J.; Fombonne, E.; Scora, J.; Ibrahim, A.; Durkin, M.S.; Saxena, S.; Yusuf, A.; Shih, A.; Elsabbagh, M. Global Prevalence of Autism: A Systematic Review Update. *Autism Research* **2022**, *15*, 778–790, doi:10.1002/aur.2696.
6. Bitter, I.; Simon, V.; Bálint, S.; Mészáros, Á.; Czobor, P. How Do Different Diagnostic Criteria, Age and Gender Affect the Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults? An Epidemiological Study in a Hungarian Community Sample. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2010**, *260*, 287–296, doi:10.1007/s00406-009-0076-3.
7. Chaste, P.; Leboyer, M. Autism Risk Factors: Genes, Environment, and Gene-Environment Interactions. *Dialogues Clin. Neurosci.* **2012**, *14*, 281–292, doi:10.31887/DCNS.2012.14.3/pchaste.
8. Moerkerke, M.; Bonte, M.-L.; Daniels, N.; Chubar, V.; Alaerts, K.; Steyaert, J.; Boets, B. Oxytocin Receptor Gene (OXTR) DNA Methylation Is Associated with Autism and Related Social Traits – A Systematic Review. *Res. Autism Spectr. Disord.* **2021**, *85*, 101785, doi:10.1016/j.rasd.2021.101785.
9. Christensen, J.; Grønberg, T.K.; Sørensen, M.J.; Schendel, D.; Parner, E.T.; Pedersen, L.H.; Vestergaard, M. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* **2013**, *309*, 1696, doi:10.1001/jama.2013.2270.
10. Wood, A.G.; Nadebaum, C.; Anderson, V.; Reutens, D.; Barton, S.; O'Brien, T.J.; Vajda, F. Prospective Assessment of Autism Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs during Pregnancy. *Epilepsia* **2015**, *56*, 1047–1055, doi:10.1111/epi.13007.
11. Yoo, H. Genetics of Autism Spectrum Disorder: Current Status and Possible Clinical Applications. *Exp. Neurobiol.* **2015**, *24*, 257–272, doi:10.5607/en.2015.24.4.257.

12. Guastella, A.J.; Hickie, I.B. Oxytocin Treatment, Circuitry, and Autism: A Critical Review of the Literature Placing Oxytocin Into the Autism Context. *Biol. Psychiatry* **2016**, *79*, 234–242, doi:10.1016/j.biopsych.2015.06.028.
13. Vörös, D.; Kiss, O.; Taigisz, M.; László, B.R.; Ollmann, T.; Péczely, L.; Zagoracz, O.; Kertes, E.; Kállai, V.; Berta, B.; et al. The Role of Intraamygdaloid Oxytocin in Spatial Learning and Avoidance Learning. *Peptides (N.Y.)* **2024**, *175*, 171169, doi:10.1016/j.peptides.2024.171169.
14. László, K.; Kovács, A.; Zagoracz, O.; Ollmann, T.; Péczely, L.; Kertes, E.; Lacy, D.G.; Lénárd, L. Positive Reinforcing Effect of Oxytocin Microinjection in the Rat Central Nucleus of Amygdala. *Behavioural Brain Research* **2016**, *296*, 279–285, doi:10.1016/J.BBR.2015.09.021.
15. László, K.; Péczely, L.; Géczi, F.; Kovács, A.; Zagoracz, O.; Ollmann, T.; Kertes, E.; Kállai, V.; László, B.; Berta, B.; et al. The Role of D2 Dopamine Receptors in Oxytocin Induced Place Preference and Anxiolytic Effect. *Horm. Behav.* **2020**, *124*, 104777, doi:10.1016/j.yhbeh.2020.104777.
16. Chaliha, D.; Albrecht, M.; Vaccarezza, M.; Takechi, R.; Lam, V.; Al-Salami, H.; Mamo, J. A Systematic Review of the Valproic-Acid-Induced Rodent Model of Autism. *Dev. Neurosci.* **2020**, *42*, 12–48, doi:10.1159/000509109.
17. Mihalj, D.; Laszlo, K.; Havranek, T.; Voros, D.; Kupkova, K.; Bacova, Z.; Bakos, J. Prenatal Valproate Exposure Affects Cortical Neurite Branching, <sc>GABAergic</sc> Markers, Motor Reflexes and Ultrasonic Vocalizations in the Male Rat Pups. *J. Neurochem.* **2025**, *169*, doi:10.1111/jnc.70184.
18. Liu, F.; Horton-Sparks, K.; Hull, V.; Li, R.W.; Martínez-Cerdeño, V. The Valproic Acid Rat Model of Autism Presents with Gut Bacterial Dysbiosis Similar to That in Human Autism. *Mol. Autism* **2018**, *9*, 61, doi:10.1186/s13229-018-0251-3.
19. Mintál, K.; Tóth, A.; Hormay, E.; Kovács, A.; László, K.; Bufa, A.; Marosvölgyi, T.; Kocsis, B.; Varga, A.; Vizvári, Z.; et al. Novel Probiotic Treatment of Autism Spectrum Disorder Associated Social Behavioral Symptoms in Two Rodent Models. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 5399, doi:10.1038/s41598-022-09350-2.
20. Baron-Cohen, S.; Ring, H.A.; Bullmore, E.T.; Wheelwright, S.; Ashwin, C.; Williams, S.C.R. The Amygdala Theory of Autism. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2000**, *24*, 355–364, doi:10.1016/S0149-7634(00)00011-7.
21. Tartaglione, A.M.; Schiavi, S.; Calamandrei, G.; Trezza, V. Prenatal Valproate in Rodents as a Tool to Understand the Neural Underpinnings of Social Dysfunctions in Autism Spectrum Disorder. *Neuropharmacology* **2019**, *159*, 107477, doi:10.1016/j.neuropharm.2018.12.024.
22. Gzielo, K.; Potasiewicz, A.; Hołuj, M.; Litwa, E.; Popik, P.; Nikiforuk, A. Valproic Acid Exposure Impairs Ultrasonic Communication in Infant, Adolescent and Adult Rats. *European Neuropsychopharmacology* **2020**, *41*, 52–62, doi:10.1016/j.euroneuro.2020.09.006.
23. George Paxinos; Charles Watson *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates: Hard Cover Edition*; 6 th.; Academic Press, 2006; ISBN 9780080475158.

24. Jiménez, J.A.; Zylka, M.J. Controlling Litter Effects to Enhance Rigor and Reproducibility with Rodent Models of Neurodevelopmental Disorders. *J. Neurodev. Disord.* **2021**, *13*, 2, doi:10.1186/s11689-020-09353-y.
25. Walf, A.A.; Frye, C.A. The Use of the Elevated plus Maze as an Assay of Anxiety-Related Behavior in Rodents. *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 322–328, doi:10.1038/nprot.2007.44.
26. Crawley, J.N. Designing Mouse Behavioral Tasks Relevant to Autistic-like Behaviors. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* **2004**, *10*, 248–258, doi:10.1002/mrdd.20039.
27. Kumar, H.; Sharma, B.M.; Sharma, B. Benefits of Agomelatine in Behavioral, Neurochemical and Blood Brain Barrier Alterations in Prenatal Valproic Acid Induced Autism Spectrum Disorder. *Neurochem. Int.* **2015**, *91*, 34–45, doi:10.1016/j.neuint.2015.10.007.
28. László, K.; Vörös, D.; Kiss, O.; László, B.R.; Ollmann, T.; Péczely, L.; Mintál, K.; Tóth, A.; Kovács, A.; Zagoracz, O.; et al. The Role of Intraamygdaloid Oxytocin and D2 Dopamine Receptors in Reinforcement in the Valproate-Induced Autism Rat Model. *Biomedicines* **2022**, *10*, 2309, doi:10.3390/biomedicines10092309.
29. Dichter, G.; Adolphs, R. Reward Processing in Autism: A Thematic Series. *J. Neurodev. Disord.* **2012**, *4*, 20, doi:10.1186/1866-1955-4-20.
30. Dölen, G.; Darvishzadeh, A.; Huang, K.W.; Malenka, R.C. Social Reward Requires Coordinated Activity of Nucleus Accumbens Oxytocin and Serotonin. *Nature* **2013**, *501*, 179–184, doi:10.1038/nature12518.
31. Liberzon, I. Motivational Properties of Oxytocin in the Conditioned Place Preference Paradigm. *Neuropsychopharmacology* **1997**, *17*, 353–359, doi:10.1016/S0893-133X(97)00070-5.
32. Huston, J.P.; Silva, M.A. de S.; Topic, B.; Müller, C.P. What's Conditioned in Conditioned Place Preference? *Trends Pharmacol. Sci.* **2013**, *34*, 162–166, doi:10.1016/j.tips.2013.01.004.
33. Adcock, R.A.; Thangavel, A.; Whitfield-Gabrieli, S.; Knutson, B.; Gabrieli, J.D.E. Reward-Motivated Learning: Mesolimbic Activation Precedes Memory Formation. *Neuron* **2006**, *50*, 507–517, doi:10.1016/j.neuron.2006.03.036.
34. Pavăl, D.; Micluția, I.V. The Dopamine Hypothesis of Autism Spectrum Disorder Revisited: Current Status and Future Prospects. *Dev. Neurosci.* **2021**, *43*, 73–83, doi:10.1159/000515751.
35. Love, T.M.; Enoch, M.-A.; Hodgkinson, C.A.; Peciña, M.; Mickey, B.; Koeppe, R.A.; Stohler, C.S.; Goldman, D.; Zubieta, J.-K. Oxytocin Gene Polymorphisms Influence Human Dopaminergic Function in a Sex-Dependent Manner. *Biol. Psychiatry* **2012**, *72*, 198–206, doi:10.1016/j.biopsych.2012.01.033.
36. Romero-Fernandez, W.; Borroto-Escuela, D.O.; Agnati, L.F.; Fuxe, K. Evidence for the Existence of Dopamine D2-Oxytocin Receptor Heteromers in the Ventral and Dorsal Striatum with Facilitatory Receptor–Receptor Interactions. *Mol. Psychiatry* **2013**, *18*, 849–850, doi:10.1038/mp.2012.103.

37. Peris, J.; MacFadyen, K.; Smith, J.A.; de Kloet, A.D.; Wang, L.; Krause, E.G. Oxytocin Receptors Are Expressed on Dopamine and Glutamate Neurons in the Mouse Ventral Tegmental Area That Project to Nucleus Accumbens and Other Mesolimbic Targets. *Journal of Comparative Neurology* **2017**, *525*, 1094–1108, doi:10.1002/cne.24116.
38. de la Mora, M.P.; Pérez-Carrera, D.; Crespo-Ramírez, M.; Tarakanov, A.; Fuxe, K.; Borroto-Escuela, D.O. Signaling in Dopamine D2 Receptor-Oxytocin Receptor Heterocomplexes and Its Relevance for the Anxiolytic Effects of Dopamine and Oxytocin Interactions in the Amygdala of the Rat. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* **2016**, *1862*, 2075–2085, doi:10.1016/j.bbadis.2016.07.004.
39. Markram, K.; Rinaldi, T.; Mendola, D. La; Sandi, C.; Markram, H. Abnormal Fear Conditioning and Amygdala Processing in an Animal Model of Autism. *Neuropsychopharmacology* **2008**, *33*, 901–912, doi:10.1038/sj.npp.1301453.
40. László, K.; Kovács, A.; Zagoracz, O.; Ollmann, T.; Péczely, L.; Kertes, E.; Lacy, D.G.; Lénárd, L. Positive Reinforcing Effect of Oxytocin Microinjection in the Rat Central Nucleus of Amygdala. *Behavioural Brain Research* **2016**, *296*, 279–285, doi:10.1016/j.bbr.2015.09.021.
41. László, K.; Kiss, O.; Vörös, D.; Mintál, K.; Ollmann, T.; Péczely, L.; Kovács, A.; Zagoracz, O.; Kertes, E.; Kállai, V.; et al. Intraamygdaloid Oxytocin Reduces Anxiety in the Valproate-Induced Autism Rat Model. *Biomedicines* **2022**, *10*, 405, doi:10.3390/biomedicines10020405.
42. McDougall, S.A.; Hernandez, R.M.; Reichel, C.M.; Farley, C.M. The Partial D2-like Dopamine Receptor Agonist Terguride Acts as a Functional Antagonist in States of High and Low Dopaminergic Tone: Evidence from Prewanling Rats. *Psychopharmacology (Berl)*. **2005**, *178*, 431–439, doi:10.1007/s00213-004-2033-1.
43. Sobota, R.; Mihara, T.; Forrest, A.; Featherstone, R.E.; Siegel, S.J. Oxytocin Reduces Amygdala Activity, Increases Social Interactions, and Reduces Anxiety-like Behavior Irrespective of NMDAR Antagonism. *Behavioral Neuroscience* **2015**, *129*, 389–398, doi:10.1037/bne0000074.
44. Vörös, D.; Kiss, O.; Ollmann, T.; Mintál, K.; Péczely, L.; Zagoracz, O.; Kertes, E.; Kállai, V.; László, B.R.; Berta, B.; et al. Intraamygdaloid Oxytocin Increases Time Spent on Social Interaction in Valproate-Induced Autism Animal Model. *Biomedicines* **2023**, *11*, 1802, doi:10.3390/biomedicines11071802.
45. CARTER, C. Sex Differences in Oxytocin and Vasopressin: Implications for Autism Spectrum Disorders? *Behavioural Brain Research* **2007**, *176*, 170–186, doi:10.1016/j.bbr.2006.08.025.
46. Schneider, T.; Przewłocki, R. Behavioral Alterations in Rats Prenatally Exposed to Valproic Acid: Animal Model of Autism. *Neuropsychopharmacology* **2005**, *30*, 80–89, doi:10.1038/sj.npp.1300518.
47. Ergaz, Z.; Weinstein-Fudim, L.; Ornoy, A. Genetic and Non-Genetic Animal Models for Autism Spectrum Disorders (ASD). *Reproductive Toxicology* **2016**, *64*, 116–140, doi:10.1016/j.reprotox.2016.04.024.

48. Bernaerts, S.; Boets, B.; Steyaert, J.; Wenderoth, N.; Alaerts, K. Oxytocin Treatment Attenuates Amygdala Activity in Autism: A Treatment-Mechanism Study with Long-Term Follow-Up. *Transl. Psychiatry* **2020**, *10*, 383, doi:10.1038/s41398-020-01069-w.
49. Sharma, S.R.; Gonda, X.; Tarazi, F.I. Autism Spectrum Disorder: Classification, Diagnosis and Therapy. *Pharmacol. Ther.* **2018**, *190*, 91–104, doi:10.1016/j.pharmthera.2018.05.007.
50. Kerns, C.M.; Kendall, P.C.; Zickgraf, H.; Franklin, M.E.; Miller, J.; Herrington, J. Not to Be Overshadowed or Overlooked: Functional Impairments Associated With Comorbid Anxiety Disorders in Youth With ASD. *Behav. Ther.* **2015**, *46*, 29–39, doi:10.1016/j.beth.2014.03.005.
51. Ambrose, K.; Adams, D.; Simpson, K.; Keen, D. Exploring Profiles of Anxiety Symptoms in Male and Female Children on the Autism Spectrum. *Res. Autism Spectr. Disord.* **2020**, *76*, 101601, doi:10.1016/j.rasd.2020.101601.
52. Kruppa, J.A.; Gossen, A.; Oberwelland Weiß, E.; Kohls, G.; Großheinrich, N.; Cholemkery, H.; Freitag, C.M.; Karges, W.; Wölfl, E.; Sinzig, J.; et al. Neural Modulation of Social Reinforcement Learning by Intranasal Oxytocin in Male Adults with High-Functioning Autism Spectrum Disorder: A Randomized Trial. *Neuropsychopharmacology* **2019**, *44*, 749–756, doi:10.1038/s41386-018-0258-7.
53. Kosfeld, M.; Heinrichs, M.; Zak, P.J.; Fischbacher, U.; Fehr, E. Oxytocin Increases Trust in Humans. *Nature* **2005**, *435*, 673–676, doi:10.1038/nature03701.

## 9. Publikációk

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:

1. László, K.; Vörös, D.; Kiss, O.; László, B.R.; Ollmann, T.; Péczely, L.; Mintál, K.; Tóth, A.; Kovács, A.; Zagoracz, O.; et al. The Role of Intraamygdaloid Oxytocin and D2 Dopamine Receptors in Reinforcement in the Valproate-Induced Autism Rat Model. *Biomedicines* 2022, 10, Paper:, 2309.

Q1; IF: 4,7

2. László, K.; Kiss, O.; Vörös, D.; Mintál, K.; Ollmann, T.; Péczely, L.; Kovács, A.; Zagoracz, O.; Kertes, E.; Kállai, V.; et al. Intraamygdaloid Oxytocin Reduces Anxiety in the Valproate-Induced Autism Rat Model. *Biomedicines* 2022, 10, Paper: 405.

Q1; IF:4,7

3. Vörös, D.; Kiss, O.; Ollmann, T.; Mintál, K.; Péczely, L.; Zagoracz, O.; Kertes, E.; Kállai, V.; László, B.R.; Berta, B.; et al. Intraamygdaloid Oxytocin Increases Time Spent on Social Interaction in Valproate-Induced Autism Animal Model. *Biomedicines* 2023, 11, 1802.

Q1; IF: 3,9

További közlemények:

1. Vörös, Dávid ; Kiss, Orsolya ; Taigiszer, Márton ; László, Bettina Réka ; Ollmann, Tamás ; Péczely, László ; Zagoracz, Olga ; Kertes, Erika ; Kállai, Veronika ; Berta, Beáta et al. The role of intraamygdaloid oxytocin in spatial learning and avoidance learning *PEPTIDES* 175 Paper: 171169 , 8 p. (2024) Q2; IF: 2,9

2. Mihalj, Denisa ; Laszlo, Kristof ; Havranek, Tomas ; Voros, David ; Kupkova, Kristina ; Bacova, Zuzana ; Bakos, Jan: Prenatal Valproate Exposure Affects Cortical Neurite Branching, GABAergic Markers, Motor Reflexes and Ultrasonic Vocalizations in the Male Rat Pups *JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY* 169 : 8 Paper: e70184 , 11 p. (2025) Q1; IF: 4,0

3. Zagoracz, Olga ; Ollmann, Tamás ; Péczely, László ; László, Kristóf ; Kovács, Anita ; Berta, Beáta ; Kállai, Veronika ; Kertes, Erika ; Vörös, Dávid ; Dusa, Daniella et al. A single injection of neuropeptide QRFP in the lateral hypothalamus decreased food intake. *JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY* 39 : 3 pp. 254-264. , 11 p. (2025) Q1; IF: 5,5

4. László, Kristóf ; Vörös, Dávid ; Correia, Pedro ; Fazekas, Csilla Lea ; Török, Bibiána ; Plangár, Imola ; Zelena, Dóra Vasopressin as Possible Treatment Option in Autism Spectrum Disorder *BIOMEDICINES* 11 : 10 Paper: 2603 , 37 p. (2023) Q1; IF 3,9

5. Berta, B ; Kertes, E ; Zagoracz, O ; Péczely, L ; Ollmann, T ; László, K ; Kállai, V ; Vörös, D ; Szabó, Á ; Lénárd, L :Effects of the dopamine D1-like antagonist SCH 23390 microinjected into the prefrontal cortex on hedonic evaluation of tastant. In: 51st Meeting of the European Brain and Behaviour Society (2025) Paper: P3.17

6. Mintál, K ; Hormay, E ; László, K ; Kocsis, B ; Vörös, D ; Gyórfi, N ; Vizvári, Z ; Cserjesi, R ; Lénárd, L ; Karádi, Z et al. Investigation of the effect of probiotic administration in a valproic acid-induced autism rat model. In: Fourth Symposium on Super-resolution and Advanced Fluorescence Microscopy and István Ábrahám Memorial Workshop (2025) 72 p. pp. 56-56. , 1 p.
7. László, K ; Vörös, D ; Kiss, O ; László, B ; Ollmann, T ; Péczely, L ; Mintál, K ; Tóth, A ; Kovács, A ; Zagoracz, O et al. The intraamygdaloid oxytocin ameliorates some autistic-like symptoms in valproate-induced autism rodent model. In: International Neuroscience Conference, Pécs 2024 : Abstract book Pécs, Magyarország (2024) 302 p. p. 20 Paper: S2.04
8. Vörös, D ; Kiss, O ; Ollmann, T ; Mintál, K ; Péczely, L ; Zagoracz, O ; Kertes, E ; Kállai, V ; László, B ; Berta, B et al. Effect of intraamygdaloid oxytocin on social interaction in valproate-induced autism model. In: International Neuroscience Conference, Pécs 2024 : Abstract book Pécs, Magyarország (2024) 302 p. p. 237 Paper: P8.09
9. Zagoracz, O ; Ollmann, T ; Péczely, L ; László, K ; Kovács, A ; Berta, B ; Kállai, V ; Kertes, E ; Vörös, D ; Dusa, D et al. Neuropeptide QRFP enhances memory in passive avoidance paradigm. In: International Neuroscience Conference, Pécs 2024 : Abstract book Pécs, Magyarország (2024) 302 p. p. 195 Paper: P6.08
10. Zagoracz, O ; Ollmann, T ; Péczely, L ; László, K ; Kovács, A ; Berta, B ; Kállai, V ; Kertes, E ; Szabó, Á ; Vörös, D et al. Neuropeptide QRFP affects spatial memory in rats. In: FENS Regional Meeting 2023 (FRM2023) (2023) Paper: P341
11. László, K ; Kiss, O ; Vörös, D ; Mintál, K ; Ollmann, T ; Péczely, L ; Kovács, A ; Zagoracz, O ; Kertes, E ; Kállai, V et al. Behavioural effects of intraamygdaloid oxytocin in valproate induced autism rat model. In: International Neuroscience Meeting, Budapest 2022 : IBRO Workshop : 27-28 January 2022 Budapest Hungary : Abstract book (2022) 277 p. Paper: P7.03
12. Vörös, D.; Kiss, O.; Ollman, T.; Péczely, L.; Zagoracz, O.; Kertes, E.; Kállai, V.; László, B.; Berta, B.; Taigiszter, M.; Moradi, H.; Mintál, K.; Tóth, A.; Kovács, A.; Lénárd, L.; Karádi, Z.; László, K. The role of intraamygdaloid oxytocin in the regulation of learning-related mechanisms. In: FAMÉ 2023 – Young Pharmacologists’ Forum, Mátraháza, Hungary, June 7–9, 2023. In: FAMÉ 2023 Conference Book of Abstracts. p. 56. (oral presentation)
13. Vörös, D.; Kiss, O.; Ollmann, T.; Mintál, K.; Péczely, L.; Zagoracz, O.; Kertes, E.; Kállai, V.; László, B. R.; Berta, B.; Tóth, A.; Lénárd, L.; László, K. Sulpirid blocks the anxiolytic effect of oxytocin in elevated plus maze test. In: Hungarian Neuroscience Doctoral Conference for Undergraduate Students, Graduate Students and Junior Post-Docs, Pécs, Hungary, January 24, 2024. In: Book of Abstracts. p. — (oral presentation)
14. Vörös, D.; Kiss, O.; Lénárd, L.; László, K. Az intraamygdaloid oxitocin magatartási hatásai neurotipikus és autisztikus jeleket mutató patkányokon. In: Pannon Tudományos Nap 2024 (PAB – Pécsi Akadémiai Bizottság), Pécs, Hungary, October 22, 2024. p. 13:05–13:25. PTE BTK