

Tartu Ülikool
Psühholoogia instituut

Riina Raudson

KÕRGE JA MADALA UUDISTAMISAKTIIVSUSEGA ROTTIDE IMPULSIIVSUSE JA
TÄHELEPANU MÕÕTMINE VIIEVALIKUTESTIS

Uurimistöo

Juhendaja: Aet Altoa

Läbiv pealkiri: Impulsiivsuse mõõtmine viievalikutestis

Tartu 2015

Kokkuvõte

Käesolevas töös püütakse leida erinevusi kõrge ja madala uudistamisaktiivsusega rottide tähelepanu ja impulsiivsuses ning tutvustatakse viievalikutesti. Uurimuses kasutati rottide uudistamisaktiivsuse mõõtmiseks uudiskasti testi (Alttoa et al., 2005) ning impulsiivsuse ja tähelepanu mõõtmiseks viievalikutesti (Bari et al., 2008). Enne impulsiivsuse ja tähelepanu katset läbisid rotid viievalikutesti treeningu, kus õppisid märkama valgussähvatusi. Pärast treeningut viidi läbi impulsiivsuse ja tähelepanu mõõtmiseks pika ja lühikese varieeruva katsekordadevahelise intervalliga (ITI) viievalikutest. Selgus, et uudistamiskäitumine ei mõjuta viievalikutreeningut ning samuti ei sõltu impulsiivsus ja tähelepanu uudistamiskäitumisest. Statistiliselt oluline oli ainult 7. sessiooni interaktsioon uudistamiskäitumisega ning ilmnis, et ITI pikkus mõjutas õigete vastuste andmist, vastamatajätmist ja enneaegsete vastuste andmist. Siit järeldub, et õiged vastused, vastamatajätmist ja enneaegsed vastused sõltuvad ITI pikkusest.

Abstract

Current study, "Measuring Impulsivity and Attention of Rats with High and Low Exploratory Behaviour using 5-Choice Serial Reaction Time Task", tried to find differences in attention and impulsivity of rats with high and low exploratory behaviour, and also introduced 5-choice serial reaction time task (5-CSRTT). In order to measure rats' exploratory behaviour, exploration box was used and 5-CSRTT for measuring impulsivity and attention. First, rats were trained to detect brief flashes of light in the 5-CSRTT. After the training, long and short variable inter-trial interval (ITI) 5-CSRTT were conducted to evaluate attention and impulsivity of rats. The outcome of test was that exploratory behaviour does not influence 5-CSRTT training sessions, also, impulsiveness and attention did not depend on exploratory behaviour. Statistically significant was 7. session's interaction with exploratory behaviour, and it was apparent that ITI duration affects correct responses, omissions and premature responses. In conclusion giving the correct response, omissions and giving premature responses were dependant on ITI duration.

Sissejuhatus

Impulsiivsus ja psühhiaatrilised häired

Paljusid psühhiaatrilisi häireid, näiteks bipolaarne häire (Ozten *et al.*, 2015), obsessiiv-kompulsiivne häire (OCD, *obsessive-compulsive disorder*), tähelepanuhäire (ADHD, *attention deficit/hyperactivity disorder*), skisofreenia, alkoholi ja narkootiliste ainete kuritarvitamine, seostatakse kõrge impulsiivsuse tasemega (Moreno *et al.*, 2013). Seega on oluline uurida impulsiivsust ja selle osa erinevates psühhiaatrilistes häiretes, et mõista impulsiivsuse rolli ja leida psühhiaatrilistele häiretele paremat ravi. Selleks, et hõlpsamini uurida impulsiivsuse neurobioloogilisi alusmehhanisme kasutatakse loomudeleid.

Impulsiivsust peetakse multidimensionaalseks konstruktiks, mille sisuks on kalduvus reageerida kiirelt ja etteplaneerimata sisemistele või välistele stiimulitele, ilma et mõeldaks nende reaktsioonide kahjulikele tagajärgedele nii endale kui ka teistele. Impulsiivsuse mõtestamine on osutunud keeruliseks. On arvatud, et impulsiivsus hõlmab suutmatust riskiga seotud käitumist ja otsuseid õigesti hinnata, või kalduvus teha riskeerivaid valikuid hoolimata täpse riskihinnangu olemasolust. Eysenck *et al.* (1985) leidsid seda eeldades, et impulsiivsus koosneb järgnevalt kahest osast: seikluslikkus, mis vastab ekstravertsusele, ja impulsiivsus, mis vastab psühhootilisusele (vt. ka Ouzir, 2012). Dickman (1990) pakkus välja kaks põhilist impulsiivsuse aspekti, nimelt „otstarbekas” ja „otstarbetu” impulsiivsus — esimene, vähe läbimõeldult käitumine, kui olukord seda võimaldab ja teine, enamus inimestest vähem läbimõeldud käitumine olukorras, kus selline otsustamine võib osutada kahjutoovaks. Impulsiivsust on ka nähtud kui iseloomujoont, mida iseloomustavad uudsuse otsimine, kiire informatsiooni töötlemine, isiku võimetus tasu edasi lükata või oma tegude tagajärgedega arvestada (Ouzir, 2012).

Patoloogilist impulsiivsust võib vaadelda kalduvusena käitumuslikule pidurdamatusele, mis võib tuleneda ülalt-alla ajuregulatsiooni häirumisest või juttkeha liigsest närviaktiivsusest (Fineberg *et al.*, 2014). Impulsiivsus on mõjutatud paljudes närvirotsessidest, nagu tähelepanu, taju ning motoorse ja kognitiivse vastuse koordinatsioon. Impulsiivsuse alla kuuluvate alatüüpide osas ei ole täit selgust saavutatud. Tavaliselt nähakse impulsiivsuses kahte või ka rohkemat tahku. Nende hulka võivad kuuluda motoorne impulsiivsus (*motor impulsivity*, võimetus pidurdada motoorseid vastuseid), otsusetegemise impulsiivsus (*decision-making impulsivity*, kalduvus probleemesele otsuslangetamisele), valiku impulsiivsus (*choice impulsivity*, võimetus lükata edasi tasu ja väikese kohese tasu eelistamine vaatamata pikaajalistele negatiivsetele tagajärgedele) ja reflektiivne impulsiivsus (*reflection impulsivity*, ebapiisav infotötlus enne otsuse tegemist).

ADHD-d iseloomustab peamiselt motoorne impulsiivsus, kahjulike otsuste tegemine on omane patoloogilisele hasartmängurlusele ja ainete tarvitamise häirele, mõlemas esineb valiku

impulsiivsust. Sõltuvushäiretega inimestel ilmneb peegeldav impulsiivsus (Fineberg *et al.*, 2014). Kõrge impulsiivsus on läbiv bipolaarse häire puhul, on näidatud, et bipolaarsust põdevad inimesed on impulsiivsemad tavainimestest ka normaalse meeleolu puhul, rääkimata depressiooni ja maania episoodide seotusest impulsiivsusega, mis võib viidata sellele, et impulsiivsus bipolaarses häires ei sõltu hetketujust (Ozten *et al.*, 2015). On leitud, et ka OCD sümptomid on seotud osade impulsiivsuse külgedega (Zermatten & Van der Linden, 2008), kuigi seda haigust on rohkem seostatud sundkäitumisega (Fineberg *et al.*, 2014).

Patoloogilist impulsiivsust peetakse tihti skisofreenia peamiseks tunnuseks. On leitud, et impulsiivsus suurendab agressiooni, vägivaldsust, enesetapu käitumist ja mängib olulist rolli narkootikumisõltuvuse arenemisel ja püsimisel nii üldisel populatsioonil kui ka skisofreenia patsientidel (Ouzir, 2012). Skisofreeniat seostatakse suurenenud riskiga vägivaldsetele tegudele võrreldes teiste psühhiaatriliste häiretega. Skisofreenia patsiendid on vägivaldsed esinevate psühhopatoloogiliste sümptomite tõttu, nagu luulud ja hallutsinatsioonid. Agressiivsed skisofreenia patsiendid on rohkem impulsiivsed erinevates impulsiivsust mõõtvates testides, mis näitab, et impulsiivsus võib olla vägivaldsuse teguriks. On arvatud, et kõrge impulsiivsus suurendab riski kalduda suitsiidikäitumisele ja narkootiliste ainete tarvitamisele, aga selles osas pole täit selgust suudetud leida.

Viievalikutest impulsiivsuse ja tähelepanu mõõtmiseks

Viievalikutesti (5-CSRTT, *5-choice serial reaction time task*) väljatöötamine sai alguse vajadusest uurida ADHD põdevate laste käitumuslikke häireid ja ravimite mõju neile (Robbins, 2002). Viievalikutestis peavad rotid märkama valgussähvatusi, mis esitatakse juhuslikult ühes kambri tagaseinas asuvast viiest avast ja peavad tegema ninatoppe õigesse avausse, et saada tasuks toidupalake. Selleks, et ülesannet sooritada peab rott jälgima horisontaalset aukude rida ja hoiduma vastamast enne kui stiimul ilmub. Enneaegset vastust ehk vastust, mis on antud enne stiimuli ilmumist, peetakse impulsiivse käitumise vormiks. Lisaks impulsiivsusele mõõdetakse viievalikutestiga ka tähelepanu. Test eeldab loomalt tema piiratud tähelepanu ressursi jaotamist erinevate sensorsete kanalite ja ruumi asukohtade (ruumiliselt jagatud tähelepanu) vahel, et saavutada parim sooritustase (Bari *et al.*, 2008).

Niisiis saab viievalikutestiga mõõta erinevaid käitumisviise, mis hõlmavad tähelepanu ja impulsi kontrolli. Nii nagu on impulsiivsusel erinevaid külgi, on ka tähelepanu keeruline konstrukt. Valvsus hõlmab endas pidevat harva juhtuvate olukordade tuvastamist. Jagatud tähelepanu raames peab loom suutma jälgida erinevaid tähelepanu nõudvaid elemente ühel ja samal ajal. Valikuline tähelepanu nõuab loomalt keskendumist piiratud arvule sensorsetele kanalitele ja samal ajal teiste

eiramist. Enamasti testib 5-CSRTT roti ruumilist tähelepanu jagamist erinevate ruumi asukohtade vahel. Seda võimet mõõdetakse stiimuli tuvastamise ja sellele vastamise täpsusega. Vastamise täpsus on õigete vastuste osakaal kõigist vastustest (õiged ja valed vastused, vastamatajätmissi ei arvestata). Lisaks on veel vastamatajätmissed, mis tähendab suutmatust vastata 5-sekundilise vastamise aja jooksul pärast stiimuli esitamist, ja enneaegsed vastused ehk vastused, mis on antud enne stiimuli ilmumist. Viievalikukastis mõõdetud parameetrid on tihtipeale mitmeti tõlgendatavad. Näiteks vastamise latents, mida saab tõlgendada otsuse tegemise ajana võib olla mõjutatud motivatsioonist ja motoorsetest faktoritest, nagu ka vastamatajätmissed, kus suurem vastamatajätmisside arv võib peegeldada sensoorseid, motoorseid või motivatsioonilisi faktoreid. Võttes arvesse ka teisi muutujaid saab ebaselgust tõlgenduses kõrvaldada (Robbins, 2002).

Täpsus mõõdab hästi tähelepanu, sest on eraldiseisev vastamata jätmistest. Seega ei ole võimalik täpsust segi ajada sedatsiooni, liikuvuse vähenemise või motivatsiooniliste muutustega. Vastamata jätmisside arvu suurenemine ja õigete vastuste vähenemine võivad viidata tähelepanu puudulikkusele. Rahulikuks muutumine ja liikuvuse probleemid kipuvad suurendama vastamise latentsi ja tasu tarbimise latentsi. Seega kui viievalikutestis vastamata jätmisside arv suureneb ja õigete vastuste arv väheneb ilma kaasnevate vähenemistega ninatopetes toidusalve, lõpuleviidud katsekorra või aeglustunud latentsidega, on tõenäoline, et tegu on tähelepanu puudujäägi, mitte millegi muuga. Enneaegne vastamine näitab impulsi kontrolli kadu ja võimetust pidurdada sobimatut vastamist. Korduv vastamine on ninatopete tegemise jätkamine hoolimata sellest, et õige vastus on antud ja seda peetakse sundkäitumise näitajaks. Sundkäitumist iseloomustab kognitiivne paindumatus, ehk võimetust kontrollida käitumist situatsiooni muutudes. Veel on võimalik mõõta karistusperioodi vastuseid, karistusperioodi jooksul tehtud ninatopped, mis kujutavad endast vastamist siis, kui vastamist enam ei tasustata. See võib samuti olla kognitiivse paindumatuse tunnus ja stiimuli üle kontrolli kaotamine vastamisel. Keskmise vastamise latents näitab, kui kiiresti suudab loom informatsiooni töödelda, sealjuures tuleb motoorne aeglus ja motivatsiooni puudumine välistada. Õigete vastuste andmise latentsi suurenemine teiste latentside puudumisel, ehk keskmine latents tasu tarbimiseks, näitab, et looma liikuvus ja motivatsioon on mõjutamata (Amitai & Markou, 2010).

Viievalikutesti on kasutatud paljudes uurimustes impulsiivsuse ja tähelepanu mõõtmiseks. Näitkes, Navarra *et al.* (2008) uurisid viievalikutestiga atomoksetiini ja metüülfenidaadi mõju tähelepanule ja impulsiivsusele seoses ADHD raviga. Nad leidsid, et katsekordadevahelise intervalli (*inter-trial interval*) muutmine tekitab mõõdukat vähenemist tähelepanus ja suurenemist impulsiivsuses, lisaks metüülfenidaadi manustamine 30 minutit enne testimist suurendas tähelepanuvõimet ja impulsiivsust, ning atomoksetiini ravi suurendas tähelepanuvõimet ja vähendas impulsiivsust viievalikutestis. On näidatud, et metüülfenidaat suurendab dopamiini, noradrenaliini

ja atsetüülkoliini taset eesajukooses, mis vastab välja pakutud tähelepanu mehhanismidele. Mõlemad ained suurendavad töömälu ja tähelepanuga seotud neurokemikaalide hulka. Atomoksetiini mõju puudumine sriataalsele dopamiinile võib seletada, miks impulsiivsus ei suurenenud, samas kui metüülfenidaat suurendas dopamiini taset.

On leitud, et opioid morfiin suurendas enneaegsete vastuste andmist 5-CSRTTs ja opioidireseptorite antagonist naloksoon tühistab morfiini toime, mis näitab, et opioidid on seotud impulsiivse käitumisega (Pattij *et al.*, 2009). Lisaks on näidatud, et krooniline nikotiini manustamine parandab täpsust viievalikutestis (Semenova *et al.*, 2007).

Individuaalsed erinevused impulsiivsuses – loommudelid

Moreno *et al.* (2010) uurisid emaste *Roman* kõrge ja madala vältimiskäitumisega rottide erinevusi käitumises ja neurokeemias viievalikutesti abiga. Lisaks uuriti erinevusi ka tasu edasilükkamise katses (*delay-discounting task*) ja ajakava-tekitatud liialdatud janu (SIP, *schedule-induced polydipsia*) katses. Kõrge vältimiskäitumisega rotid näitasid üles suuremat valiku impulsiivsust tasu edasilükkamise katses, halba kontrolli käitumise piiramisel, mida näitasid enneaegsed vastused 5-CSRTTs ja suuremat „janu” SIP katses.

Moreno *et al.* (2013) leidsid, et rottide jaotamisel kõrge ja madala impulsiivsusega gruppideks on näha 5-CSRTTs, et kõrge impulsiivsusega rotid andsid märkimisväärselt rohkem enneaegseid vastuseid (kui katsekordadevaheline intervall oli 7s) võrreldes madala impulsiivsusega rottidega. Kõrge impulsiivsusega rottidel suurendas psühhoaktiivne ravim kvinpirool märgatavalt impulsiivset vastamist, samas madala impulsiivsusega rottidele ei avaldanud märgatavat mõju. Kui kombineeriti kvinpirooli dopamiini antagonist nafadotriidiga, siis suurenes taas kõrge impulsiivsusega rottide impulsiivne vastamine. Selline ilming tekkis mõlemal juhul ainete manustamisel naalduva tuuma tuuma. Seega kõrge impulsiivsusega rotid on tundlikumad D2/3 retseptori stimulatsioonile naalduvas tuumas.

Fernando *et al.* (2012) püüdsid uurimuses ADHD ravimitega välja selgitada, milline on dopamiini ja noradrenaliini panus ADHD ravis. Uurimuse tulemused näitasid dopaminergilise ja noradrenergilise süsteemi erinevaid funktsionaalseid rolle impulsiivse käitumise ja tähelepanu modulatsioonis. Erinevused tulid kõrge impulsiivsuse ja madala impulsiivsusega rottide võrdluses, kus D2 retseptori agonist sumanirool tekitas vähem mõju vastamata jätmisele kui kvinpirool. Lisaks oli kvinpirooli kõrgemates annustest tingitud aeglasem vastamine ja sellega kaasnev vastamatajätmiste tõus väiksem kõrge impulsiivsusega rottidel võrreldes madala impulsiivsusega rottidega. ADHD ravimid guanfasiin ja atomoksetiin avaldasid sarnast mõju käitumuslikule sooritusele madala ja kõrge impulsiivsusega rottidel. See näitab, et rottide kõrget impulsiivsust saab

korrigeerida otsese ja kaudse noradrenaliini- ja dopamiinireseptorite agonistiga.

Uudistamisaktiivsusel põhinev loomudel

Antud uurimuses kasutatakse uudistamisaktiivsuse mõõtmiseks uudiskasti testi ja selle põhjal jaotatakse rotid kõrge ja madala uudistamisaktiivsusega (vastavalt *high explorers* – HE ja *low-explorers* – LE) loomadeks. Uudistamiskäitumist mõjutavad üheaegselt soov uudistada võimalikku ohtlikku keskkonda ja soov jääda peitu ohtutusse ning tuttavasse keskkonda. Inimeste afektiivsetes häiretes esineb muutusi just sellistes motivatsioonilistes protsessides. Sellel ajendil on välja töötatud uudiskasti test, mis võimaldab eraldada üksteisest kõrge uudisusekartuse/madala uudistamise motivatsiooniga ja madala uudisusekartuse/kõrge uudistamise motivatsiooniga loomad (Mällo *et al.*, 2007). Katse on hea uudistamiskäitumise mõõtmiseks, kuna sisaldab vaba valiku elementi, rottidel on võimalik jääda peitu pimedasse väikesesse ruumi või minna uudistama suurt uudset avatud ala (Altoa, 2008).

Altoa *et al.* (2005) uurisid erineva uudistamisaktiivsusega rottide käitumist pärast noradrenergilise neurotoksiini DSP-4 ja amfetamiini manustamist. HE loomadel oli kõrgem serotoniini ja 5-HIAA tase eesajukooses ja juttkehas, kui LE loomadel. Madala DSP-4 annuse manustamine alandas noradrenaliini taset eesajukooses ja hippokampuses, nii HE kui LE rottidel. Samas ei olnud madalal annusel mingit mõju HE loomade uudistamiskäitumisele, viidates, et allesjäänud noradrenergilised terminalid on piisavad iseloomuliku uudistamiskäitumise säilitamiseks. LE rottide uudistamiskäitumine ei tõusnud. Amfetamiini manustamine suurendas mõlema rotigrupi liikumisaktiivsust, aga HE rottide aktiivsus oli ikkagi suurem. HE rotid, kellele manustati DSP-4, näitasid langust kõigis amfetamiini esile kutsutud aktiivsuse mõõtetes. See näitab, et HE rottide käitumuslik vastus amfetamiinile sõltub terviklikust *locus coeruleus*'e noradrenergilisest süsteemist, aga nii pole LE rottide puhul. Väljaheidete arv pärast esimest amfetamiini manustamist oli oluliselt kõrgem LE rottidel, viidates suuremale ärevuse tasemele.

Altoa *et al.* (2007) leidsid, et kontroll HE rottidel oli juttkehas madalam dopamiini sisaldus, kui kontroll LE rottidel. DSP-4 manustamine alandas noradrenaliini taset umbes 30%. LE rottidel, kellele oli manustatud DSP-4, alanen DOPAC sisaldus naalduvas tuumas. Seega tundub, et LE rottidel naalduvas tuumas dopaminergilise baastaseme hoidmine sõltub toimivatest *locus coeruleus*'est tulevatest noradrenergilistest projektsioonidest. Pärast korduvat amfetamiini manustamist DSP-4-st tingitud monoamiinitasemete langus normaliseerus. Amfetamiinistimuleeritud liikumisaktiivsuse proportsionaalne tõus oli HE ja LE rottidel sarnane, LE rottide aktiivsus siiski oluliselt madalam.

Mällo *et al.* (2007) uurimusest selgus, et LE rotid näitasid üles suuremat ärevuslaadset

käitumist, olid vähem aktiivsed tõstetud plusspuuri katses, passiivsemad sundujumise testis, omandasid püsivama sideme neutraalse ja stressirikka stiimuli vahel hirmu tingimise testis, manustasid rohkem sahharoosi lahust olukorras, kus sööt ja vesi olid vabalt kättesaadavad ning neil oli madalam rakuväline dopamiini tase juttkehas. Selgus, et teise päeva uudiskastis käitumise skoor ennustas hästi edasist uudistamiskäitumist.

Mällo *et al.* (2008) leidsid, et HE ja LE rottide vahel on erinevusi eesajukoore ja hippokampuse serotonergilises süsteemis. Baastasemel serotoniini vabastamise tase eesajukoores ja *dentate gyrus*'es ei erinenud HE ja LE rottidel, kuid pärast antidepressant tsitaloprami lokaalset manustamist oli rakuvälise serotoniini tase LE rottidel suurem eesajukoores ja väiksem *dentate gyrus*'es. Erinevused võivad olla aluseks HE ja LE rottide erinevaks ärevuskäitumiseks.

HE ja LE rottide vahel on mitmeid käitumuslikke erinevusi ning samuti erinevused neurokeemias ja geeniekspressioonis (Altoa *et al.*, 2010), mis võivad olla nende käitumise erinevuste aluseks.

Katse eesmärk

Käesolevas töös tutvustatakse viievalikutesti ning püütakse välja selgitada erinevusi kõrge ja madala uudistamisaktiivsusega rottide impulsiivsuses ja tähelepanus. Uudistamisaktiivsuse määramiseks kasutati uudiskasti testi ja impulsiivsuse mõõtmiseks viievalikutesti. Katsed viidi läbi Tartu Ülikooli Chemicumi katseruumides. Töö eesmärk oli õppida tundma katseaparatuuri (viievalikutestikambrit) ja jälgida loomade käitumist viievalikutestis, et anda soovitusi edaspidiseks viievalikutesti kasutamiseks ja teada saada, kas kõrge uudistamisaktiivsusega rotid on impulsiivsema käitumisega, kui madala uudistamisaktiivsusega rotid. Uurimus on pilootkatse suurema projekti raames. Eestis pole viievalikutesti varem kasutatud, samuti pole uudiskasti ja viievalikutesti ühes katses koos kasutatud. Käesoleva töö autor viibis uudiskasti testi läbiviimise juures ja vajadusel assisteeris, viievalikutesti katset viis läbi enamasti iseseisvalt.

Meetod

Valim

Katsealusteks olid 13 isast Wistar liini rott, kelle kaal oli vahemikus 421–588 g ja vanus katse alguses 6 kuud. Kaks rott jäid katsest välja, kuna üks ei läbinud habituatsioonifaasi ja teine ei pääsenud edasi 1. treeningsessioonist. Kõik loomad olid sündinud TÜ Chemicumi vivaariumis kõrge ja madala positiivse afektiivsusega rottide aretuse tulemusena. Rotid olid viie või neljakesi puurides kontrollitud temperatuuri ja valgusega ruumis, kus oli kindel 12 tunnine valge ja pimedaja tsükkel. Loomad olid katseperioodil toidudeprivatsioon (ca 10% kehakaalulangust), aga vesi oli kogu aeg kättesaadav.

Katseaparatuur

Uudistamisaktiivsuse mõõtmiseks läbisid rotid kahel päeval uudiskastitesti (Alttoa *et al.*, 2005). Uudiskast on metallkast, mis koosneb avatud alast (0,5 m x 1 m x 0,4 m) ja selle lühemal küljel asuvast väiksemast kaanega kaetavast kambrist (20 cm x 20 cm x 20 cm). Avatud ala on jaotatud kaheksaks võrdseks ruuduks ja seal asetsevad kolm tundmatut objekti (klaaspurk, pappkarp, puupulk) ja üks tuttav objekt (toidupala). Objektid on paigutatud kindlatesse kohtadesse ja jäävad nii kogu eksperimendi ajaks. Väikese kambri ja avatud ala vahel on 20 cm x 20 cm suurune ava. Pärast iga katset puhastatakse kast niisutatud salvrätikuga. Katse algab kui rott on paigutatud väiksesse kambrisse, mis seejärel kaetakse kaanega. Vaatleja paneb kirja avatud alal läbitud ruutude arvu, tagajalgadele tõusud, kolme tundmatu objekti uudistamised, avatud alal veedetud aja. Läbitud ruutude, tagajalgadele tõusude ja objektide uudistamise arvu alusel arvutatakse uudistamisjuhtude summa. Uudistamisjuhtude summa mediaani alusel kategoriseeriti loomad madala ja kõrge uudistamisaktiivsusega rottideks (vastavalt LE ja HE).

Katse teises pooles kasutati viievaliku testi. Viievalikutesti kastis asetseb kamber, kuhu asetatakse rott ja kambri kõrval on suhkrupelletite jaotur. Kambri tagumises kumeras seinas on üheksa avaust, millest neli oli antud katse jaoks kinni kaetud. Viies avauses asetsevad valgusstiimulid, millele rott peab reageerima. Vastasseinas on suhkrupelletite salv, kuhu kaste alguses ja õige vastuse korral kukub üks suhkrupellet.

Katse käik

Rotid läbisid kahel järjestikusel päeval uudiskastitesti, mõlemal päeval toimus iga rotiga üks 15 minutiline sessioon. Esimese katsepäeva uudistamisjuhtude summa mediaani põhjal jaotati rotid HE ja LE gruppideks. Seejärel alustati viievaliku testi treeninguga, selleks et rotid teaksid, mida nad viievalikukastis tegema peavad. Enne treeningsessioonide alustamist tuli loomi harjutada

viievalikutestikastiga ja suhkrupelletite maitsega. Viievalikutesti kambri toidusalve pandi 10 suhkrupelletit ning igasse stiimuliavasse 3 pelletit. Habituaatsioonisessioone oli kaks. Esmalt avatud asendisse lukustatud salve uksega ja seejärel lukustamata salve uksega. Rott asetati viievaliku kambrisse 30 minutiks, kambri valgustus põles kogu habituatsioonisessiooni vältel. Rott sai järgmisesse sessiooni ja lõpuks treeningusse, kui kõik pelletid salvest olid ära söödud. Algselt oli plaanis teha 13 treeningsessiooni (tabelis 1. on esitatud sessioonide muutujad), kus iga sessioon tuleb sooritada >80% täpsusega (õigete vastuste koguarv jagatud õigete ja valede vastuste summaga) ja ≤20% vastamata jätmise arvuga (vastamata jätmiste protsent õigete ja valede vastuste koguarvust), kus ühes sessioonis saab olla maksimaalselt 100 katsekorda 30 minuti jooksul. Siiski tuli teha mööndusi, sest rottidel tekkis raskusi soorituses. Niisiis antud katses oli rottidel tarvis sooritada 9 treeningsessiooni, iga sessioon täpsusega ≥80% ja vastamata jätmiste arv võis olla ≤25%. Iga järgmise sessiooniga muutus valgusstiimuli pikkus (SD, *stimulus duration*) lühemaks (60 s – 0.9 s), vastamise aeg (LH – *limited hold*, pärast stiimuli esitamist vastamiseks jääv aeg) vähenes, kuni saavutas 5 sekundi piiri. Katsekordade vaheline intervall (ITI – *inter-trial interval*, katsekorra alustamise ja valgusstiimuli ilmumise vahele jääv aeg) ja karistusperiood (TO – *time out*, pärast valet vastust ja vastamata jätmist kustub kambri valgustus) olid muutumatud (mõlemad 5 s) kogu treeningu vältel. Baastase (SD 0.8 s, LH 5 s, ITI 5 s, TO 5 s) saavutatakse 10. sessioonis, aga kõik rotid ei jõudnud 10. sessiooni, seega võeti andmete analüüsi ainult 9 sessiooni. Edasiste sessioonide (11. ja 12.) mõte on rotte veidi üle treenida ja 13. sessioon kordab uuesti baastaset, et olla kindel, et rotid on baastaseme saavutanud. Antud katses ei õnnestunud kõigi rottidega baastaset saavutada. Pärast treeningut tehti 10. ja 9. sessiooni sooritanud rottidega pika ja lühikese varieeruva ITI katse, 8. sessiooni sooritanud rottidega tehti ainult pika varieeruva ITI katse. Pikas varieeruva ITI katses varieerus ITI pikkus 4.5, 6, 7.5 ja 9 sekundiliste väärtuste vahel, SD oli sealjuures 0.8 sekundit. Lühikese varieeruva ITI katses varieerus ITI pikkus 0,5, 1.5, 3 ja 4.5 sekundiliste väärtustega ja SD oli 0,8 sekundit. Impulsiivsuse mõõtmiseks oli oluline enneaegsete vastuste (ninatope avausse enne stiimuli esitamist) arv ja tähelepanu seisukohalt olid olulised õigete vastuste (ninatope avausse, kus stiimul esines LH jooksul) arv, valede vastuste (ninatope avausse, kus stiimulit polnud LH jooksul) arv, täpsus, vastamatajätmised (mitte vastamine LH jooksul).

	Katsekorrad	Kestvus	ITI	TO	SD	LH
Session 1	100	30	5	5	60	60
Session 2	100	30	5	5	30	30
Session 3	100	30	5	5	20	20
Session 4	100	30	5	5	10	10
Session 5	100	30	5	5	5	5
Session 6	100	30	5	5	2,5	5
Session 7	100	30	5	5	1,5	5
Session 8	100	30	5	5	1	5
Session 9	100	30	5	5	0,9	5
Session 10	100	30	5	5	0,8	5
Session 11	100	30	5	5	0,7	5
Session 12	100	30	5	5	0,6	5
Session 13	100	30	5	5	0,8	5

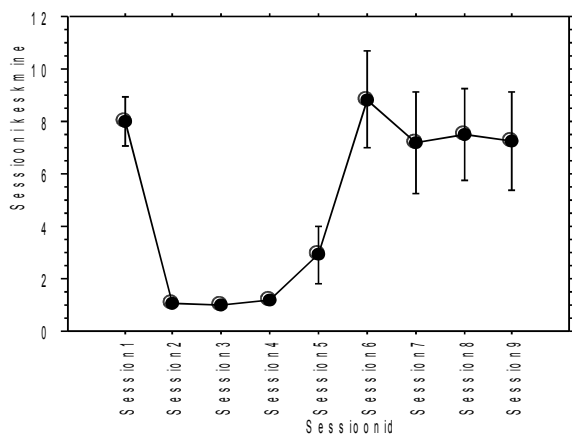
Tabel 1. Viievalikutesti treeningseesioonid. Katsekorrad tulp väljendab katsekordade arvu sessioonis; kestvus on sessiooni pikkus minutites; ITI, TO, SD ja LH väärtus on sekundites.

Andmete analüüs

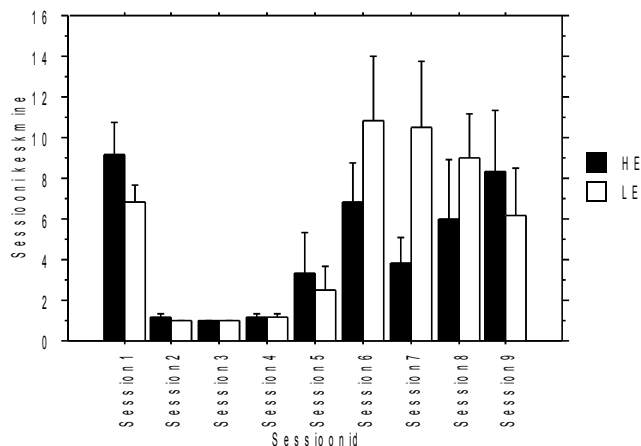
Andmete analüüsimiseks kasutati kahe-faktorilist dispersioonanalüüsi (ANOVA, *analysis of variance*), kus sõltumatuks muutujaks oli uudistamisaktiivsuse esimese päeva skoor (uudistamisaktiivsus). Uudistamisaktiivsuse esimese päeva skoori ja selle interaktsiooni treeningseesioonidega (seesioonid) ning pika ja lühikese varieeruva ITI katsetega analüüsiti korduvmõõtmistena. Gruppide vahelise erinevuse leidmiseks kasutati Fisheri PLSD *post hoc* testi. Analüüsiks kasutati statistikaprogrammi StatView 5.0 (SAS Institute Inc., NC, USA).

Tulemused

Tulemusi analüüsiti kahe-faktorilise korduvmõõtmistega ANOVAGA (Uudistamisaktiivsus × sessioonid). Selgus, et kõigi rottide soorituse kokkuvõttes olid rotid kõige rohkem arv kordi 6. sessioonis. Joonisel 1. on näha mitu korda keskmiselt rotid ühes treeningsessioonis olid. Õppimiskõveralt on märgata, et rottidel oli raskusi 1. sessiooni sooritamisega ja siis taas 5. sessiooniga ning kulminatsioon saabus 6. sessioonis, mille sooritamiseks läks kõige rohkem arv kordi, tegemist oli ilmselt korduvmõõtmiste üldefektiga. HE ja LE rottide kategoriseerimise aluseks oli uudiskasti esimese päeva uudistamisjuhtude summa. HE ja LE rottide võrdluses (Joonis 2.) treeningu sooritamise kiiruse osas ei olnud statistiliselt olulist erinevust. Sessioonide eraldi võrdlus näitas, et 7. sessiooni läbimise kiirus sõltus uudistamisaktiivsusest ($F(1, 10)=3.640$, $p=0.0855$), seda kinnitas ka *post hoc* test.

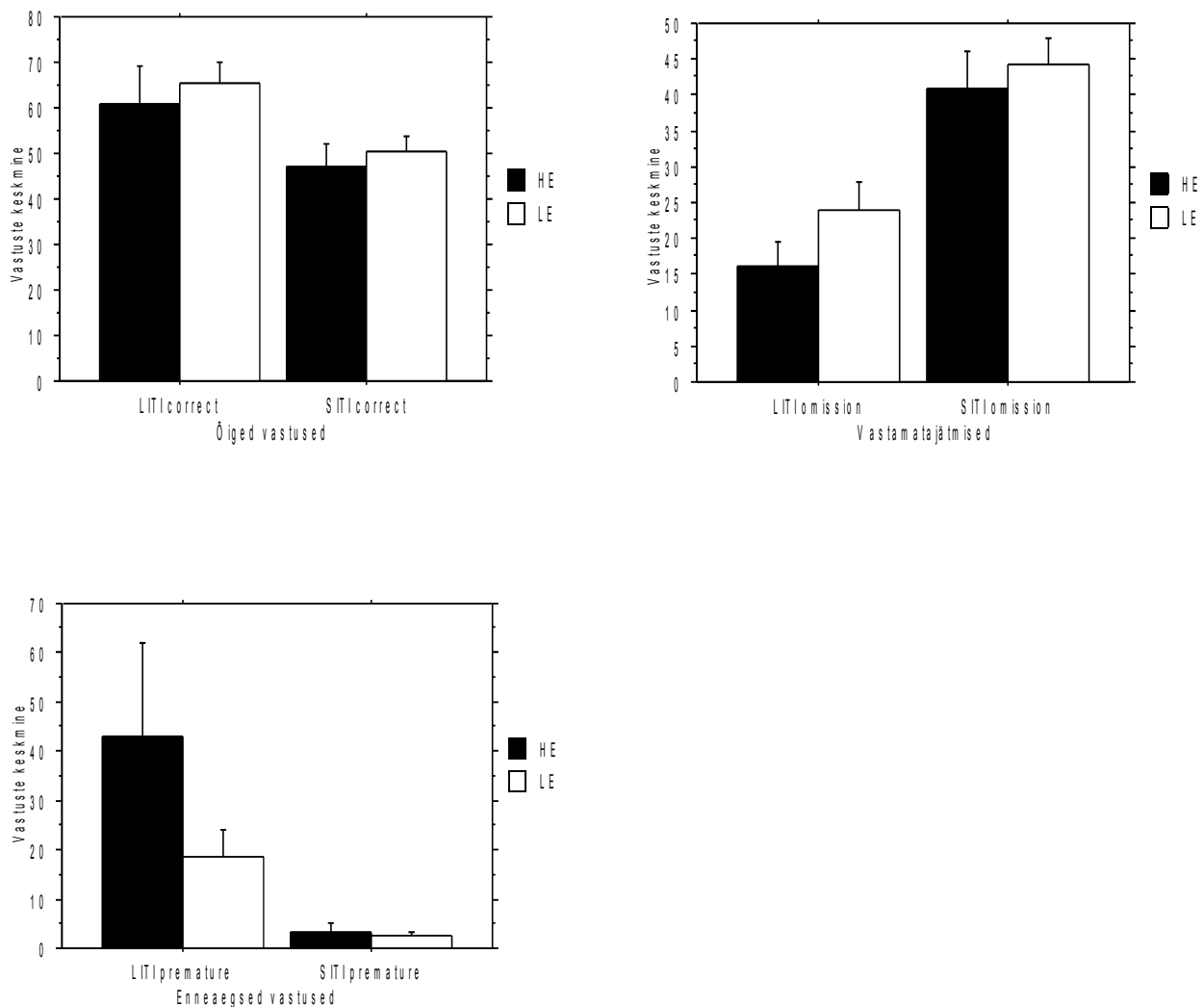


Joonis 1. Rottide viievalikutreening, sessioonides veedetud korrad keskmiselt. Andmed on esitatud ± standardveana.



Joonis 2. HE ja LE rottide treeningsessioonid. Andmed on esitatud ± standardveana.

Kahe-faktoriline kordumõõtmistega ANOVA näitas, et tähelepanu (õiged ja valed vastused, vastamatajätmised, täpsus) ja impulsiivsusega (enneaegsed vastused) seotud käitumine ei sõltunud loomade uudistamisaktiivsusest. Küll aga oli näha, et ITI pikkus mõjutab käitumist viievalikutestis. Varieeruva ITI katsetest selgus (Joonis 3.), et õigesti vastamine sõltus ITI pikkusest (ITI pikkuse üldefekt $F(1, 8)=13.668$, $p=0.0061$), samuti sõltus ITI pikkusest vastamatajätmiste arv ($F(1, 8)=50.026$, $p=0.0001$) ja enneaegsed vastused ($F(1, 8)=13.038$, $p=0.0154$).



Joonis 3. Õigete vastuste joonisel on näidatud pika ja lühikese varieeruva ITI katsetes olnud õigete vastuste keskmist HE ja LE rottide võrdluses, teisel kahel joonisel vastavalt vastamatajätmiste ja enneaegsete vastuste keskmisi samas kontekstis. Andmed on esitatud \pm standardveana.

Arutelu ja järeldused

Paljud loomudelid kasutavad uurimused keskenduvad impulsiivsuse ja keemiliste ainete vaheliste seoste leidmisele (Levandovskaya *et al.*, 2015). Vähe teatakse impulsiivsuse ja käitumuslike ilmingute, nagu ärevus, emotsionaalsed seisundid ja uudistamiskäitumine, suhetest.

Eelnevalt on uuringutes näidatud, et erineva uudistamiskäitumisega rottidel ilmneb erinevusi aju neurokeemias, käitumises (Alttoa *et al.*, 2005; Alttoa *et al.*, 2007; Mällo *et al.*, 2007; Mällo *et al.*, 2008) ja isegi geenide avaldumises (Alttoa *et al.*, 2010). Need erinevused annavad alust arvata, et HE ja LE rottidel võib olla erinevusi impulsiivsuses ja tähelepanus.

Zaichenko *et al.* (2011) jagasid rotid „impulsiivsesse” ja „enesekontrolli” gruppi andes neile võimaluse valida viivitusega suure tasu ja kohese väikse tasu vahel. Seejärel viidi läbi „emotsionaalse resonantsi” katse, kus oli võimalik valida valgel alal ja pimedas „majas” olemise vahel, kus asetseb valu tekitav pedaal. Enesekontrolli rotid ei vältinud kaaslaste valuhüüdeid, samas kui impulsiivsed kuulasid partneri signaale ja lahkusid eelistatud pimedast „majast”, et mitte tekitada teisele rotile valu. Zaichenko *et al.* (2012) leidsid oma katses, kus rotid olid samadesse gruppidesse jaotatud nagu eelnevalt, et impulsiivsed rotid olid suuremad uudistajad ja kohanesid uute oludega kiiresti, samas kui enesekontrolli rotid näitasid üles kõrgemat ärevuse taset. Levandovskaya *et al.* (2015) kasutasid lisaks impulsiivsele ja enesekontrolli grupile, ka keskmist gruppi, kes olid võrdselt otsustanud nii väikese kui suure tasu kasuks. Keskmise grupp osutus käitumuselt kõige vähem ärevaks, aktiivsemaks ja kergemini kohastuvaks, samas kui enesekontrolli grupp oli endiselt kõige ärevam. Uurimustes on näha, et impulsiivsed rotid näitasid üles erinevaid käitumisviise, mille seas oli ka kalduvus suuremale uudistamiskäitumisele.

Käesoleva töö tulemustest selgus, et impulsiivsus ja tähelepanu ei sõltu uudistamiskäitumisest. Üks põhjus miks tulemustest midagi ei selgunud võib peituda katses kasutatud loomades. Nimelt katsealustena kasutati positiivse ja negatiivse afektiivsuse aretuse tulemusena saadud rotte. Selleks, et välja selgitada positiivse afektiivsuse individuaalne tase tuleb noori rotte kōdistada, mille tulemusel nende käitumine ja neurokeemiline profiil muutub. Niisiis olid katses osalenud rotid harjunud inimesega ja tavapärasest julgemad. Kui tavaliselt LE loomad ei tulegi uudiskasti küljes olevast väikesest kambriest välja (Alttoa *et al.*, 2010), siis antud katses olnud loomad tulid kambrikesest otsekohe välja. Seega ei olnud ka LE ja HE gruppide mediaanide erinevus niivõrd suur, aga sellegipoolest oli gruppide vahel erinevusi uudistamisaktiivsuses märgata. Lisaks käitusid kahe päeva võrdluses mõned loomad veidralt (näiteks esimesel päeval rotil HE skoor, teisel päeval LE skoor). Neid olusid arvesse võttes tehti uudistamisaktiivsuse eristus esimese päeva tulemuste põhjal, erinevalt teistest uudiskasti kasutanud uurimustest (Mällo *et al.*, 2007; Mällo *et al.*, 2008).

Paljud rotid ei jõudnud viievalikutesti treeningus baastaseme saavutamiseni ajapuuduse (katse kestis umbes 3 kuud) tõttu ja võimalik, et rottide vanuse ning kindlasti kaalu pärast. Tavaliselt kasutatakse nooremaid ja palju väiksema kaaluga loomi (Semenova *et al.*, 2007; Moreno *et al.*, 2010; Fernando *et al.*, 2012; Moreno *et al.*, 2013). Rotid olid füüsiliselt natuke liiga suured viievalikukambri jaoks, mis raskendas kambris liikumist.

Kahe faktoriline dispersioonanalüüs näitas, et HE ja LE gruppide vahel polnud statistilist erinevust sessioonide sooritamise kiiruses. Küll aga kinnitas *post hoc* analüüs, et 7. sessiooni sooritamine sõltub uudistamisaktiivsusest. Impulsiivsuse ja tähelepanu mõõtmiseks kasutati pika ja lühikese varieeruva ITI katseid. Aga ka tähelepanu (täpsus, valed ja õiged vastused, vastamatajätmised) ja impulsiivsus (enneaegsed vastused) ei sõltunud uudistamisaktiivsusest.

Analüüsist tuli välja, et ITI pikkus mõjutab käitumist viievalikutestis. Nimelt sõltusid ITI pikkusest õigesti vastamised, vastamatajätmised ja enneaegsed vastused. See ühtib eelnevalt leituga, et ITI pikkus mõjutab õigete vastuste, enneaegsete vastuste andmist (Navarra *et al.*, 2007; Moreno *et al.*, 2013)

Antud töö eesmärk oli tutvuda viievalikutesti aparatuuriga ning selle abil leida erinevusi kõrge ja madala uudistamisaktiivsusega rottide tähelepanus ja impulsiivsuses. Andmete analüüs ei näidanud erinevusi HE ja LE rottide vahel treeningu läbimises, impulsiivsuses ega tähelepanus. Tulevikus tasuks kindlasti veel antud teemat uurida, aga sel juhul tuleks kasutada väiksema kaaluga normaalseid rotte ja suuremat valimit, et saaks öelda midagi paikapidavamalt impulsiivsuse kohta.

Kirjandus

- Amitai, N., & Markou, A. (2010). Disruption of Performance in the 5-Choice Serial Reaction Time Task Induced by Administration of NMDA Receptor Antagonists: Relevance to Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *68*(1), 5–16.
- Altoa, A. (2008). Neurochemical regulation of rat exploratory behaviour: focus on dopaminergic and noradrenergic neurotransmission. Tartu: Tartu University Press.
- Altoa, A., Eller, M., Herm, L., Rincken, A., & Harro, J. (2007). Amphetamine-induced locomotion, behavioral sensitization to amphetamine, and striatal D2 receptor function in rats with high or low spontaneous exploratory activity: Differences in the role of locus coeruleus. *Brain Research*, *1131*, 138–148.
- Altoa, A., Kõiv, K., Eller, M., Uustare, A., Rincken, A., & Harro, J. (2005). Effects of low dose N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine administration on exploratory and amphetamine-induced behavior and dopamine D2 receptor function in rats with high or low exploratory activity. *Neuroscience*, *132*, 979–990.
- Altoa, A., Kõiv, K., Hinsley, T. A., Brass, A., & Harro, J. (2010). Differential gene expression in rats with persistently high and low spontaneous exploratory activity. *Eur Neuropsychopharmacol.*, *20*(5), 288–300.
- Bari, A., Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2008). The application of the 5-choice serial reaction time task for the assessment of visual attentional processes and impulse control in rats. *Nature Protocols*, *3*(5), 759–767.
- Dickman, S. J. (1990). Functional and Dysfunctional Impulsivity: Personality and Cognitive Correlates. *Journal of Resonality and Social Psychology*, *58*(1), 95–102.
- Fernando, A. B. P., Economidou, D., Theobald, D. E., Zou, M.-F., Newman, A. H., Spoelder, M., . . . Dalley, J. W. (2012). Modulation of high impulsivity and attentional performance in rats by selective direct and indirect dopaminergic and noradrenergic receptor agonist. *Psychopharmacology*, *219*, 341–352.
- Fineberg, N. A., Chamberlain, S. R., Goudriaan, A. E., Stein, D. J., Vanderschuren, L. J. M. J., Gillan, C. M., . . . Potenza, M. N. (2014). New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectrums*, *19*, 69–89.
- Levandovskaya, A. A., Zaichenko, M. I., Merzhanova, G. Kh., & Salozhin, S. V. (2015). Assessment of Exploratory Activity and Anxiety in Rats with Different Levels of Impulsive Behavior. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, *45*(2), 179–187.
- Moreno, M., Cardona, D., Gómez, M. J., Sánchez-Santed, F., Tobeña, A., Fernández-Teruel, A., . . .

- Flores, P. (2010). Impulsivity characterization in the Roman high- and low-avoidance rat strains: Behavioral and neurochemical differences. *Neuropsychopharmacology*, *35*, 1198–1208.
- Moreno, M., Economidou, D., Mar, A. C., López-Granero, C., Caprioli, D., Theobald, D. E., . . . Dalley, J. W. (2013). Divergent effects of D₂/3 receptor activation in the nucleus accumbens core and shell on impulsivity and locomotor activity in high and low impulsive rats. *Psychopharmacology*, *228*, 19–30.
- Mällo, T., Alttoa, A., Kõiv, K., Tõnissaar, M., Eller, M., & Harro, J. (2007). Rats with persistently low or high exploratory activity: Behaviour in test of anxiety and depression, and extracellular levels of dopamine. *Behavioral Brain Research*, *177*, 269–281.
- Mällo, T., Kõiv, K., Koppel, I., Raudkivi, K., Uustare, A., Rincken, A., Timmusk, T., & Harro, J. (2008). Regulation of extracellular serotonin levels and brain-derived neurotrophic factor in rats with high and low exploratory activity. *Brain Research*, *1194*, 110–117.
- Navarra, R., Graf, R., Huang, Y., Logue, S., Comery, T., Hughes, Z., & Day, M. (2008). Effects of atomoxetine and methylphenidate on attention and impulsivity in the 5-choice serial reaction time test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *32*, 34–41.
- Ouzir, M. (2013). Impulsivity in schizophrenia: A comprehensive update. *Aggression and Violent Behavior*, *18*, 247–254.
- Ozten, M., Erol, A., Karaylian, S., Kapudan, H., Orsel, E. S., & Kumsar, N. A. (2015). Impulsivity in bipolar and substance use disorders. *Comprehensive Psychiatry*, *59*, 28–32.
- Pattij, T., Schetters, D., Janssen, M. C. W., Wiskerke, J., & Schoffeleers, A. N. M. (2009). Acute effects of morphine on distinct forms of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology*, *205*, 489–502.
- Robbins, T. W. (2002). The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology*, *163*, 362–380.
- Semenova, S., Stoleman, I. P., & Markou, A. (2007). Chronic nicotine administration improves attention while nicotine withdrawal induces performance deficits in the 5-choice serial reaction time task in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *87*, 360–368.
- Zaichenko, M. I., Merzhanova, G. Kh., & Demina, A. V. (2011). Studies of the Behavior of “Impulsive” and “Self-Controlled” Animals in an “Emotional Resonance” Test. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, *41*(6), 606–612.
- Zaichenko, M. I., Vanetsian, G. L., & Merzhanova, G. Kh. (2012). Studies of the Behavior of Impulsive and Self-Controlled Rats in the Open Field and Dark-Light Box Tests. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, *42*(9), 1046–1054.
- Zermatten, A., & Van der Linden, M. (2008). Impulsivity in non-clinical persons with obsessive-

compulsive symptoms. *Personality and Individual Differences*, 44, 1824–1830.

Käesolevaga kinnitan, et olen korrektselt viidanud kõigile oma töös kasutatud teiste autorite poolt loodud kirjalikele töödele, lausetele, mõtetele, ideedele või andmetele. Olen nõus oma töö avaldamisega Tartu Ülikooli digitaalarhiivis DSpace.

Riina Raudson