

Ph.D. értekezés tézisei

**A PITUITARY ADENYLATE CYCLASE ACTIVATING
POLYPEPTIDE (PACAP) NEUROPROTEKTÍV
HATÁSAI PATKÁNY FOKÁLIS CEREBRÁLIS
ISCHEMIÁBAN.**

Dr Reglódi Dóra

Pécsi Tudományegyetem,
Általános Orvosi Kar,
Humán Anatómia Intézet

Témavezető: Dr Lengvári István
Programvezető: Dr Sétáló György

Pécs, 2000

I. Bevezetés

Az agyi vascularis katasztrófák és ezek komplikációi képezik az ipari országokban a harmadik leggyakoribb halálokat, és a legtöbb tartósan fennálló, ápolásra szoruló mozgáskorlátozottságot és szellemi hanyatlást. Hazánkban évi 40 000 kórházi felvétel történik agyérbetegségek miatt, ebből több mint 20 000 végződik halállal.

A stroke egyik leggyakoribb oka az arteria cerebri media vagy ágainak elzáródása embolizáció miatt. A jelenleg rendelkezésre álló terápiás lehetőségek rendkívül korlátozottak. Szinte hetente jelennek meg az irodalomban újabb adatok neuroprotektív hatású anyagokról, melyek csökkentik a károsodott agyterületet focalis ischemiában. Ennek ellenére a klinikailag bizonyítottan hatékony beavatkozás egyedül a 3 órán belül végzett reperfüzió, melynek kivitelezhetősége ugyancsak korlátozott. A hypothermia szintén bizonyítottan hatásos, de klinikai alkalmazása még nem megoldott. A gyógyszerkísérletek középpontjában álló szerek (glutamát antagonisták, Ca-csatorna blokkolók, antioxidánsok stb) többsége a klinikai kipróbálásban egyelőre nem bizonyult hatékonynak részben a mellékhatások, részben a nagyon rövid terápiás ablak miatt.

A pituitary adenilate cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) egy új tagja a sekretin/glukagon/VIP peptidcsaládnak, melyet hypothalamusból izoláltak 1989-ben. Az azóta eltelt egy évtizedben számos bizonyíték született arra vonatkozóan, hogy a PACAP neuroprotektív hatású. Ezek a megfigyelések zömmel *in vitro* kísérletekből származnak, különböző idegsejtkultúrákból. Bebizonyosodott, hogy a PACAP átjut a vér-agy gáton, mely megfigyelés felvetette a kérdést, vajon a PACAP *in vivo* is neuroprotektív-e. Kimutatták, hogy a PACAP szisztémás adása globális ischemiában növeli a hippocampusban a túlélő CA1 neuronok számát, még abban az esetben is, ha a PACAP adása 24 órával az ischemia kiváltása után kezdődött.

Vizsgálataink középpontjában annak a kérdésnek a tisztázása állt, hogy a PACAP képes-e focalis ischemiában is kifejteni neuroprotektív hatását. Ehhez a leggyakrabban alkalmazott modellt, az arteria cerebri media occlusio (MCAO) intraluminalis modelljét használtuk patkányban. A módszer standardizálása során megfigyeltük, hogy kísérleti körülményeink között a spontán postischemiás hyperthermia elkerülhetetlen. A hyperthermia közismerten súlyosítja a stroke lefolyását, és mivel az irodalomban nem egységesek az ezzel kapcsolatos kísérletes megfigyelések, mi is vizsgáltuk a spontán hyperthermia lefolyását és hatásait focalis ischemiában. További kísérleteink arra irányultak, vajon a PACAP neuroprotektív hatását mennyiben befolyásolja a mérsékelt hyperthermia, illetve a PACAP vér-agy gáton való átjutása patkányon is hasonló mértékű-e mint egérben, és ez mennyire változik focalis ischemiában.

A jövőben tovább kívánjuk vizsgálni a PACAP neuroprotektív hatását más modellekben is, mint pl. idegi regenerációban. Ehhez kitűnő modellállat a földigiliszta, amely képes teljes funkcionális és morfológiai regenerációra az agyi ganglion eltávolítása után. Ebben a kérdéskörben elsőnek azt kellett tisztáznunk, hogy a PACAP vajon előfordul-e a gerinctelenek ezen csoportjában is. Ennek a kérdésnek a tisztázása filogenetikai szempontból is jelentős, hiszen alacsonyabb rendűek közül eddig mindössze egy előgerinchúros fajban vizsgálták a PACAP előfordulását.

II. Célkitűzések

1. A spontán postischemiás hyperthermia lefolyásának és hatásainak vizsgálata focalis ischemiában.
2. A PACAP neuroprotektív hatásának igazolása *in vivo*, focalis ischemiában.
3. A PACAP neuroprotektív hatásának vizsgálata mérsékelt hyperthermiában, illetve annak tisztázása, hogy a kísérleti állatok egységes tünetek alapján való kiválasztása mennyiben befolyásolja ezen protektív hatás demonstrálhatóságát.
4. Annak igazolása, hogy a PACAP patkányban is átjut a vér-agy gáton, illetve annak vizsgálata, hogy ezt mennyire befolyásolja a focalis ischemia.
5. PACAP jelenlétének igazolása gyűrűsférgekben immunhisztokémiai, radioimmunoassay, HPLC és bioassay módszerekkel.

III. Módszerek

1. Focalis ischemia modell és a károsodott agyterület értékelése

A focalis ischemiát a széles körben használt, MCAO modellel végeztük 275-300 g súlyú hím CD patkányokon. A módszer lényege röviden, hogy halothan narcosisban az arteria cerebri media kezdetét az arteria carotis interna felől egy 4-0-s intraluminalis filamentummal elzártuk. Két órával az occlusio után a neurológiai jelek alapján ellenőriztük, mely állatokban volt sikeres az occlusio, es ezen állatokban reperfüziót végeztünk a filamentum visszahúzásával. Az állatok hőmérsékletét az első 6 órában monitoroztuk, és hűtéssel a normothermiás tartományban tartottuk. A necrotikus terület nagyságát 6 db 2-mm-es triphenyl-tetrazolium chloriddal (TTC) festett agyszeleten mértük. Az infarctus nagyságát az egész agyterefogat %-ban adtuk meg.

2. Postischemiás spontán hyperthermia agykárosodásra kifejtett hatásának vizsgálata

A focalis ischemiát a fentiek szerint idéztük elő. A kísérlet első részében a spontán hyperthermia lefolyását vizsgáltuk 90 és 120 perces transiens, valamint permanens ischemiás állatokon. Ehhez a rectális hőmérsékletet az első 2 órában 10 percenként, a következő 2 órában 20 percenként mértük, majd 5, 6, 8, 24 és 48 órával a műtét után. A kísérlet második részében azt vizsgáltuk, hogy ezen állatcsoportokban a hőmérséklet kontrollálása mennyiben befolyásolja a károsodott agyterület nagyságát. 90, 120 perces transiens ischemiás és permanens ischémias állatokon a hőmérsékletet a normál állományban tartottuk az állatok hűtésével. A kísérlet harmadik részében pedig azt vizsgáltuk, hogy a hyperthermia milyen hatással van az agykárosodás időbeli lefolyására. Ehhez 2 órás transiens ischémias állatokban 4, 12 ill. 48 órával az occlusio után mértük a penumbrális és necrotikus területek nagyságát a fent említett módszerrel.

3. PACAP kezelés

A pozitív neurológiai jeleket mutató 2 órás transiens ischemián átesett állatokat kontroll és PACAP kezelt csoportokba osztottuk. A PACAP ill. a vivóanyag kezelést 4, 8 ill. 12 órával az occlusio után kezdtük. Egy 20 nmol/l intavénás bolus beadását követően PACAP38-al töltött 1 l/h pumpasebességű ozmotikus pumpát ültettünk az állatba, amelynek kanüljét a vena jugularis internába vezettük. Az állatokat 48 órával az occlusio után öltük meg. A 4 órás PACAP kezelést elvégeztük mérsékelt hyperthermiás állatokon is és az eredményeket a normothermiás állatokban kapottakkal hasonlítottuk össze. Vizsgáltuk továbbá, hogy az állatok különböző neurológiai paraméterek alapján való besorolása mennyiben befolyásolja a kapott eredményeket.

4. PACAP38 átjutása a vér-agy gáton patkányban, és ennek változása focalis ischemiában.

Szintetikus PACAP38-at ^{125}I -dal, humán szerum albumint pedig $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mal jelöltünk. A vér-agy gáton való átjutás vizsgálatához a jelölt PACAP38 és albumin bolusban való beadását követően 1, 2, 3, 4 és 5 perc múlva vért vettünk az arteria carotisból. A vérvétel után közvetlenül eltávolítottuk az agyat és a bal és jobb oldali hemispheriumban és a serumban mértük a radioaktivitást. A PACAP agyszövetbe való bejutásának igazolására további capilláris depléciós vizsgálatot végeztünk, amivel az agyi erekben levő PACAP zavaró hatása kiiktatható. Annak vizsgálatára, hogy a focalis ischemia hogyan változtatja meg a PACAP vér-agy gáton való átjutását, MCAO után 4, 6, 24 és 48 óra múlva a radioaktív izotópokat beadva vizsgáltuk azok bejutását az ép és a károsodott oldalon különböző agyterületeken.

5. PACAP immunreaktivitás Oligochaeták idegrendszerében

a. Immunhisztokémia

PACAP38 antiszérummal vizsgáltuk 3 Annelida faj (*Lumbricus terrestris*, *Lumbricus polyphemus* és *Eisenia fetida*) idegrendszerében a PACAP38 immunreaktív elemek eloszlását. Sorozat kriosztát metszeteken a peroxidáz-antiperoxidáz módszert alkalmaztuk.

b. Radioimmunoassay (RIA), HPLC és bioassay

A RIA vizsgálatokhoz 30 *Lumbricus polyphemus* egyedből eltávolítottuk a cerebralis gangliont, a subesophagealis gangliont és a ventralis dúcláncot, 5 állatból az előbelet, gyomrot, középsőbelet és utóbelet, további 10 állatból pedig a kiválasztó és reprodukív szerveket. A homogenizátumot lecentrifugáltuk és liofileztük. PACAP27 és 38 antitesteket felhasználva RIA-val mértük az immunreaktivitást.

A cerebralis ganglion és a ventralis dúclánc liofolizált extraktumait reverz fázisú HPLC-vel vizsgáltuk. A HPLC frakciókat RIA-val vizsgáltuk, a frakciók bioaktivitását pedig hypophysis sejt-kültúrákon cAMP accumulációra kifejlesztett hatásával vizsgáltuk. A sejt-kültúrát felnőtt nőstény CD patkányokból készítettük. 3 nap múlva a sejteket a HPLC frakciókkal inkubáltuk, és a cAMP aktivitást RIA-val mértük.

IV. Eredmények

1. A MCAO módszer standardizálása

A MCAO módszer standardizálása során azt találtuk, hogy az infarctus nagysága az első 12 óra során fokozatosan nőtt, maximumát 24 órával az occlusio után érte el (21.7%). Nem volt további szignifikáns különbség a 24, 48 és a 72 órás transiens ill. a permanens ischemiás csoportok között, mégis a 48 órás csoportot használtuk a továbbiakban a legkisebb szórás miatt. A vena jugularis interna lekötése 4 órával a MCAO után nem vezetett a károsodott agyterület változásához.

2. A postischemiás spontán hyperthermia és hatása focalis ischemiában

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy kísérletes körülményeink között elkerülhetetlen a spontán postischemiás hyperthermia kialakulása. Mind a transiens, mind a permanens ischemiás állatokban a hőmérséklet az occlusion után 15-20 perccel emelkedni kezdett, és 39-40.5 °C-ot ért el az első órában. A további 24 óra során az állatok testhőmérséklete végig magas volt. Azokban az állatokban, amelyekben a neurológiai jelek alapján nem volt tökéletes a MCA occlusiója, ugyancsak emelkedett hőmérsékletet figyeltünk meg, amely valamivel később lépett fel, és nem ért el olyan magas fokot mint a pozitív neurológiai jeleket mutató csoportokban. A kontroll állatokban a hőmérséklet lassan emelkedett 38.5 °C-ra, azonban azt nem haladta meg.

Az állatok hűtésével a postoperatív hyperthermia kialakulása megelőzhető volt. Összehasonlítva ezen normothermiás és a hyperthermiás állatok károsodott agyterületeit azt találtuk, hogy a hyperthermia szignifikánsan megnövelte az infarctus nagyságát mind a 90- és 120-perces transiens, mind a permanens ischemiás állatokban. A 90-perces occlusio csoportban ez a növekedés 39,9%, a 120-perces occlusio esetén 34,7%, míg a permanens occlusio csoportban 15,5% volt. A transiens és a permanens occlusión átesett állatok adatait összehasonlítva azt találtuk, hogy a hyperthermiás állatokban 2 órával az occlusio után végzett reperfusio már nem hatásos, szemben a normothermiás kontroll csoporttal.

Az agykárosodás időbeli lefolyását vizsgálva azt találtuk, hogy a hyperthermia jelentősen meggyorsítja a penumbralis terület bevonódását a necroticus területbe. Az össz károsodott terület nagysága nem mutatott szignifikáns különbséget a 4 ill. 12 órával az occlusio után megölt normothermiás és hyperthermiás állatok között, csak a 48 órás csoportban. Azonban a necroticus és penumbralis területeket összehasonlítva jelentős különbségeket észleltünk minden csoportban. Legkifejezettebb különbség a 4 órás csoportban volt: a necrotikus terület mintegy háromszorosára nőtt a penumbralis terület rovására a hyperthermiás állatokban, szemben a normothermiás csoporttal. A 12 órás csoportban is 30,8%-al megnövekedett az infarctus nagysága a penumbra rovására.

3. PACAP38 neuroprotektív hatása focalis ischemiában

PACAP38 adását 4 órával az occlusio után kezdve, szignifikáns csökkenést figyeltünk meg az infarctus nagyságában a kontroll csoporttal összehasonlítva. A kontroll csoportban az összinfarctusos terület nagysága 21,13%, míg a PACAP-kezelt

állatokban 10,38% volt, amely 50,8%-os csökkenést jelent. A csökkenés elsősorban a striatum medialis részén és az ischemiás magtól távolabbi corticalis területeken volt a legkifejezettebb, mely a penumbralis területet képezi. 8 és 12 órával az occlusio után a PACAP38 ugyancsak csökkentette a károsodott agyterület nagyságát, de ez a csökkenés nem bizonyult szignifikánsnak.

A mérsékelt hyperthermia nem befolyásolta a PACAP neuroprotektív hatását, összehasonlítva a normothermiás állatokkal. Mindkét csoportban a PACAP több mint 50%-al csökkentette az infarctus nagyságát. Ezen csoportokba kizárólag azon állatokat vontuk be, amelyek az occlusioval ellentétes irányban forogtak, és a többi neurológiai jelet is mutatták (törzsforgás, mellső végtag behajlítása, csökkent lateralis rezisztencia és csökkent fájdalomérzés). Ha a csoportokat kibővítettük azon állatokkal amelyek nem egyértelműen mutatták a forgó mozgást, de a többi tünet pozitív volt, vagy melyeknél convulsio lépett fel az első 24 órában, a PACAP kezelt állatokban mért infarctus nagysága nem mutatott szignifikáns különbséget a kontroll csoportban mérthez viszonyítva.

4. PACAP38 átjutása a vér-agy gáton patkányban és ennek változása focalis ischemiában

Vizsgálatainkban egyértelműen kimutattuk, hogy a PACAP38 átjut a vér-agy gáton intakt patkányban. 4 órával az MCAO után a vizsgált agyterületeken szignifikánsan emelkedett a PACAP bejutása az agyszövetbe az ép és a károsodott oldalon egyaránt, szemben az albuminnal, amely szignifikáns csökkenést mutatott. 6 és 24 órával az occlusio után a PACAP bejutása szignifikáns csökkenést mutatott a vizsgált agyterületeken (ép és károsodott oldalon egyaránt), és 48 órával az occlusio után az átjutás a kiindulási értékre tért vissza.

5. PACAP immunreaktivitás Oligochaeták idegrendszerében és egyéb szöveteiben

a. Immunhisztokémia

Immunhisztológiai vizsgálataink során azt találtuk, hogy PACAP immunreaktív perikaryonok és idegrostok előfordulnak az Annelidák általunk vizsgált csoportjában. A 3 vizsgált fajban (*Lumbricus terrestris*, *Lumbricus polyphemus*, *Eisenia fetida*) az immunreaktivitás eloszlása hasonló volt. A cerebrális ganglionban számos idegsejtet és gazdag immunreaktív rosthálózatot mutattunk ki. A subesophagealis és a ventralis ganglionok kevesebb immunreaktív sejtet és rostot tartalmaznak. A perifériás idegrendszerben az enterális plexusban, az epidermalis érzéksejtekben és a clitellumban mutattunk ki immunreaktivitást.

b. RIA

Szelektív PACAP27 és 38 RIA vizsgálatokkal kimutattuk, hogy a *Lumbricus polyphemus* idegrendszerében (cerebrális, subesophagealis és ventrális ganglionok) jelentős mennyiségben mutatható ki mindkét peptid, azonban a PACAP27 a domináns forma, ahol a peptid koncentrációja jóval meghaladja az emlősökben előforduló PACAP27 koncentrációt. A periférián a gonádokban, a kiválasztó szervekben és a bélrendszerben mutatható ki PACAP. Ezen területeken a peptid két formája azonos nagyságrendben fordul elő. HPLC frakciók RIA vizsgálatával igazoltuk, hogy az annelidákban előforduló PACAP szerkezete nagyon közel áll az emlősökben előforduló PACAP-hoz. Patkány hipofízis sejtek cAMP akkumulációját vizsgálva

pedig azt találtuk, hogy a földigilisztából kivont PACAP frakciók fokozzák a patkány sejt kultúrában mért cAMP-t, azaz biológiai aktivitással rendelkeznek.

V. Elért új eredmények összefoglalása

1. Igazoltuk, hogy a spontán fellépő hyperthermia elkerülhetetlen következménye a kísérletes MCA occlusiónak. A spontán hyperthermia egyaránt fellép 90 és 120 perces transiens illetve permanens occlusiókor. Az így kialakuló magas testhőmérséklet az első napon végig megfigyelhető, és jelentősen növeli az infarctus nagyságát. A spontán hyperthermia meggyorsítja a penumbrális terület bevonódását az infarctusos területbe. Ez a legkifejezettebb az első 4 órában az occlusio után, amely jelentősen befolyásolhatja a lehetséges terápiás beavatkozások sikerét.

2. Kimutattuk, hogy a PACAP neuroprotektív focális agyi ischemiában. Kísérleteinkből úgy tűnik, hogy a PACAP széles terápiás ablakkal bír, hiszen az occlusio után 4 órával beadva 50%-al csökkentette a károsodott agyterület nagyságát. Ezen neuroprotektív hatást nem befolyásolta enyhe postischemiás hyperthermia.

3. Kimutattuk, hogy a PACAP átjut a vér-agy gáton patkányban. Focális ischemiában a következő változások figyelhetők meg: 4 órával az occlusio után fokozott a bejutás, 6 és 24 órával az occlusio után a PACAP bejutása az agyszövetbe csökkent, és 48 órával az occlusio után visszatér a normál szintre. Ezen változások nem mutatnak párhuzamot az albumin bejutásának változásával, tehát a focalis ischemia szelektíven változtatja meg a PACAP átjutását a vér-agy gáton.

4. Immunhisztológiával és radioimmunoassay vizsgálatokkal igazoltuk, hogy a PACAP27 és 38 egyaránt előfordul a gerinctelenek Annelida törzsében. A gyűrűsférgekben az idegrendszerben a PACAP27 a domináns forma, míg a perifériás szervekben a két peptid azonos nagyságrendben fordul elő. Kimutattuk, hogy a vizsgált peptidek szerkezete az emlős PACAP-hoz igen hasonló, és a peptidek biológiai aktivitást mutatnak. Ezen vizsgálatok alapját képezik további, elsősorban regenerációs vizsgálatoknak. Eredményeink emellett filogenetikai szempontból is jelentősek, hiszen a PACAP az eddig ismert peptidek közül a legkonzerváltabb szerkeztű, és gerinctelenekben elsőként igazoltuk jelenlétét.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Reglódi D, Somogyvari-Vigh A, Vigh S, Kozicz T, Arimura A (2000): Delayed systemic administration of PACAP38 is neuroprotective in transient middle cerebral artery occlusion in the rat. *Stroke* 31: 1411-1417

Reglódi D, Somogyvari-Vigh A, Vigh S, Maderdrut JL, Arimura A (2000): Spontaneous postischemic hyperthermia and its effects in middle cerebral artery occlusion in the rat. *Exp Neurol* 163: 399-407

Somogyvari-Vigh A, Pan W, **Reglódi D**, Vigh S, Kastin AJ, Arimura A (2000): The passage of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide across the blood-brain barrier during focal cerebral ischemia. *Regul Peptides* 91: 89-95

Reglódi D, Somogyvari-Vigh A, Vigh S, Maderdrut JL, Arimura A: Neuroprotective effects of PACAP38 in a rat model of transient focal ischemia under different experimental conditions. *Ann NY Acad Sci* (in press)

Reglódi D, Szeliér M, Lengvári I, Vigh S, Arimura A (2000): PACAP38-like immunoreactivity in the nervous system of Oligochaeta. *Peptides* 21: 183-188

Somogyvári-Vigh A, **Reglódi D**, Li M, Lengvári I, Vigh S, Arimura A (2000): Tissue distribution of PACAP27 and 38 in the Oligochaeta: PACAP27 is the dominant form in the nervous system of Lumbricus polyphemus. *Peptides* 21: 1185-1191

Reglódi D, Somogyvári-Vigh A, Vigh S, Arimura A. Recent evidences on the neuroprotective effects of PACAP38. in: Proceedings of the Fourth International Workshop on Maturation Phenomenon and Apoptosis and- or Necrosis, Neuronal Recovery vs. Death, and Protection for Infarction. Springer (in press).

Előadáskivonatok, poszterek

Reglódi D, Somogyvari-Vigh A, Vigh S, Arimura A (1999): Neuroprotection by systemic administration of PACAP38 in brain damage induced by transient focal ischemia in the rat.(Abstract). *Regul Peptides* 83: 56

Reglódi D, Szeliér M, Lengvári I, Vigh S, Arimura A (1999) PACAP immunoreactivity in the nervous system of Oligochaeta. (Abstract). *Regul Peptides* 83: 56

Somogyvari-Vigh A, **Reglódi D**, Li M, Lengvári I, Vigh S, Arimura A (2000) Tissue distribution of PACAP27 and 38 in Oligochaeta. *Regul Peptides* 89: 82

4th International Symposium on VIP, PACAP, GLUCAGON and Related Peptides, Elsinore, Denmark. (1999) **Reglódi D**, Somogyvari-Vigh A, Vigh S, Arimura A: Neuroprotection by systemic administration of PACAP38 in brain damage induced by transient focal ischemia in the rat.

11th Annual Tulane Health Research Day, New Orleans (1999) **Reglódi D**, Somogyvari-Vigh A, Vigh S, Arimura A. In vivo neuroprotection by PACAP38 in a rat stroke model.

4th International Symposium on VIP, PACAP, GLUCAGON and Related Peptides
Elsinore, Denmark (1999). **Reglódi D**, Szelier M, Lengvári I, Vigh S, Arimura A
PACAP38-like immunoreactivity in the nervous system of Oligochaeta

4th International Workshop on Maturation Phenomenon in Cerebral Ischemia,
Apoptosis and-or Necrosis, Neuronal recovery vs. death and Protection for Infarction,
1999 New Orleans

1. **Reglódi D**, Somogyvári-Vigh A, Maderdrut JL, Vigh S, Arimura A Effects of
spontaneous postischemic hyperthermia following middle cerebral artery occlusion in
rats.

2. **Reglódi D**, Somogyvári-Vigh A, Vigh S, Arimura A Delayed systemic
administration of PACAP38 is neuroprotective in focal ischemia in rats.

3. Somogyvári-Vigh A, Pan W, **Reglódi D**, Vigh S, Kastin AJ, Arimura A The
passage of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide across the blood brain
barrier during focal cerebral ischemia.

IBRO-MITT Konferencia, Budapest, 2000

1. Lengvári I, **Reglódi D**, Szelier M, Vigh S, Arimura A PACAP38 immunreaktivitás
Oligochaeták idegrendszerében.

2. **Reglódi D**, Somogyvári-Vigh A, Vigh S, Arimura A PACAP38 neuroprotektív hatása
patkány focalis ischemiában.

10th Annual Meeting of the European Neuropeptide Club, Innsbruck 2000

Somogyvári-Vigh A, **Reglódi D**, Li M, Lengvári I, Vigh S, Arimura A Tissue
distribution of PACAP27 and 38 in Oligochaeta

CNS Injury Pannonia Symposium, Pécs 2000

Reglódi D, Lengvári I, Tóth G, Somogyvári-Vigh A, Vigh S, Arimura A PACAP as a
new candidate in stroke management. Why is long term administration necessary?

Magyar Neuroradiológus Társaság X. Jubileumi Kongresszusa, Budapest 2000

Bogner P, Schwarcz A, Berente Z, **Reglódi D**, Repa I MR imaging of different brain
edema models in rats at 9.3T

Egyéb közlemények, előadáskivonatok, poszterek

Reglódi D, Slezák S, Lubics A, Szelier M, Elekes K, Lengvári I (1997): Distribution of
FMRFamide-like immunoreactivity in the nervous system of *Lumbricus terrestris*. *Cell
Tissue Res* 288: 575-582

Reglódi D, Lubics A, Slezák S, Szelier M, Lengvári I (1997): Substance P
immunoreactive elements in the nervous system of earthworm (*Lumbricus terrestris*).
Acta Biol Hung 48: 189-200

Lubics A, **Reglódi D**, Slezák S, Szelier M, Lengvári I (1997): Colocalization of
serotonin and FMRFamide-like immunoreactivities in the nervous system of the
earthworm, *Eisenia fetida*. *Acta Histochem* 99: 459-467

Reglódi D, Lubics A, Szelier M, Lengvári I (1997): Serotonin immunoreactivity in the peripheral nervous system of Oligochaeta. *Acta Biol Hung* 48: 439-451

Reglódi D, Lubics A, Szelier M, Balaspiri L, Lengvari I (1998) Galanin-like immunoreactivity in the nervous system of Oligochatea. *Eur J Anat* 2:141-146

Reglódi D, Lubics A, Szelier M, Lengvari I (1999) Gastrin- and cholecystokinin-like immunoreactivities in the nervous system of the earthworm. *Peptides* 20: 569-577

Reglódi D, Lakatos A, Lubics A, Berki T, Szeberényi J, Szelier M, Lengvári I (1998): Gastrin immunoreactivity in the nervous system of Annelida. (Abstract) *Eur J Neurosci* 10 (Suppl. 10): 231

8. Symposium on Invertebrate Neurobiology of the ISIN (International Society for Invertebrate Neurobiology) Tihany, (1995):

Reglódi D, Slezák S, Csoknya M, Hámori J, Elekes K, Lengvári I: FMRFamide immunopositive elements in the central nervous system of *Lumbricus terrestris*

Magyar Idegtudományi Társaság III. Konferenciája, Balatonfüred (1996)

D. Reglódi, Slezák S, Szelier M, Elekes K, Lengvári I FMRFamid immunreaktív elemek a földigiliszta idegrendszerében

European Neuropeptide Club 6th Annual Meeting, Pécs (1996)

Lubics A, **Reglódi D**, Slezák S, Szelier M, Lengvári I Coexistence of serotonin and FMRFamide-like immunoreactivities in the nervous system of the earthworm, *Eisenia fetida*

Magyar Idegtudományi Társaság IV. Konferenciája, Gödöllő (1997)

Lubics A, **Reglódi D**, Slezák S, Szelier M, Lengvári I Szerotonin és FMRFamid lokalizáció *Eisenia fetida* idegrendszerében

Magyar Anatómus Társaság IX. Konferenciája, Szeged (1997).

Reglódi D, Lubics A, Szelier M, Lengvári I Cholecystokinin immunreaktivitás Oligochaeták idegrendszerében.

Magyar Idegtudományi Társaság V. Konferenciája, Debrecen (1998).

Reglódi D, Lubics A, Szelier M, Lengvári I Serotonin immunreaktivitás Oligochaeták perifériás idegrendszerében.

28. Membrane-transport conference, Sümeg (1998)

Lakatos A, **Reglódi D**, Lubics A, Berki T, Szelier M, Lengvári I Gastrin immunreaktivitás Oligochaeták idegrendszerében

Forum of European Neuroscience, Berlin (1998).

Reglódi D, Lakatos A, Lubics A, Berki T, Szeberényi J, Lengvári I Gastrin immunoreactivity in the nervous system of Oligochaeta.