

**Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola**

**A központi idegrendszer dopamin receptorainak szerepe a memóriakonzolidációs folyamatokban**

**Doktori (Ph.D.) Értekezés Tézisei**

**Dr. Péczely László Zoltán**

**Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Lénárd László**

**Programvezető: Prof. Dr. Lénárd László**

**Témavezető: Prof. Dr. Lénárd László**

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ÁLTALÁNOS  
ORVOSTUDOMÁNYI KAR**

Pécs, 2014

# 1. Bevezetés

A környezet változásaihoz történő adaptáció alapvetően a reflexes szabályozási és magatartási válaszokon keresztül valósul meg. Amennyiben a reflexes válaszok már nem képesek kompenzálni a környezeti változások hatását, akkor a tanulás folyamata az, melynek végeredményeként új, a hatásokat már kompenzáló, stabil magatartási és/vagy reflexes szabályozási válaszok jönnek létre. A tanulás folyamatát akvizíciós és konszolidációs fázisra oszthatjuk fel. Az előbbi elsősorban az új válasz kialakulását, míg az utóbbi annak stabilizálódását jelenti. Kísérleteinkben elsősorban a konszolidációs folyamatok vizsgálatára fókuszáltunk.

A dopamin (DA) a központi idegrendszer kulcsfontosságú neurotranszmittere és neuromodulátora. A központi idegrendszerben felszabaduló DA fő forrása a mesencephalon területén található ventralis tegmentalis area (VTA), substantia nigra (SN) és retrorubralis area DA-erg neuronjaiból kiinduló mesolimbicus, mesocorticalis és nigrostriatalis DA-erg pályák rendszere. Mai ismereteink szerint a DA-nak öt különböző receptorát tudjuk elkülöníteni (D1-5), amelyeket D1 és D2 DA receptor családra oszthatunk fel [1]. A DA és receptorainak szerepét több agyterületen is igazolták a motoros szabályozásban [2, 3], motivációban [3-6], figyelmi és percepció [3, 5, 7] folyamatokban illetve igazolták jutalmazó hatását is [8-10]. Ezen folyamatok mellett a DA kiemelkedő fontossággal bír a tanulási és memóriefolyamatokban is. A mesencephalicus DA-erg sejtek tüzelési mintázata alapján azok fázikus aktivitása tulajdonképpen az elvárt és a kapott jutalom közötti predikciós hibát tükrözi, és ezáltal a tanulás biológiai szignálját képezi [11]. A DA tanulási folyamatokban játszott szerepét a mesencephalicus DA-erg neuronok elektrofiziológiai vizsgálata mellett széleskörűen bizonyították különböző agyterületeken és eltérő magatartási paradigmákban [12-20]. Nemcsak a magatartási, de strukturális szinten is alátámasztották a DA receptorok memória kialakulásában játszott szerepét. Több agyterületen bizonyították, hogy a DA receptorok szükségesek a szinaptikus plaszticitás neurofiziológiai korrelátumaként számon tartott hosszú távú potencírozás (LTP) vagy a hosszú távú depresszió (LTD) kialakulásához. A D1 DA receptorok aktivációja kitüntetett szerepet játszik a hippocampalis (HPC) LTP kialakulásában [12], és befolyásolja a striatumban illetve a prefrontalis kéregben (PFC) a LTP képződést [21, 22]. A striatumban a D1 és D2 DA receptorok aktivációja szükséges a LTP és a LTD kialakulásához, vagyis a szinaptikus átépüléshez [23].

A basalis előagy területén található ventralis pallidumot (VP) Heimer és Wilson írta le 1975-ben, mint a globus pallidus ventralis, subcommissuralis extenzióját [24]. A VP több, a tanulási folyamatokban érintett agyterülettel is kapcsolatban áll, úgy mint a nucleus accumbens (NAC) [25, 26], az amygdala (AMY) [27] vagy a PFC [28, 29]. A VP a mesencephalicus DA-erg magcsoportokkal is reciprok kapcsolatban áll, afferenciáját nagyrészt a VTA és kisebb részben a SN adja [30]. A VP területén a D1 és a D2 DA receptorcsaládhoz tartozó receptorokat is kimutatták autoradiográfia [31, 32], illetve immunhisztokémia [33, 34] segítségével. A VP-ban felszabaduló DA szerepe elsősorban a motoros, illetve motivációs folyamatokban ismert és bizonyos pozitív megerősítési folyamatokban sejthető. Kimutatták, hogy VP-ban elektromos öningerlés építhető ki [35], melyet szisztémásan adott DA antagonisták csökkentenek [36]. A VP excitotoxikus léziója gátolja az amfetamin kiváltotta helypreferencia kialakulását (akvizíció), azonban a már kialakult helypreferencia előhívását nem befolyásolja [37]. A VP-ba adott indirekt DA agonista kokain illetve amfetamin helypreferenciát vált ki [38]. A kokain indukálta helypreferencia kialakulását a VP 6-hidroxidopaminos (6-OHDA) léziója megakadályozza [39]. Kimutatták, hogy a kokain többszörösére emeli a DA szintet a VP-ban [39].

## 2. Célkitűzések

A bevezetőben említett információk alapján láthattuk, hogy a DA kulcsfontosságú szerepet játszik a tanulási, azon belül is a konszolidációs folyamatokban, ahogy azt igazolták többek között a PFC, az AMY, a dorsalis striatum (CPU), a HPC és a NAC területén is. Ezen agyterületek mind közvetlen, vagy közvetett módon kapcsolatban állnak a VP-mal, amely jelentős beidegzést kap a VTA DA-erg neuronjaiból, elsősorban a MLDR útján. A VP területén a D1 és a D2 DA receptorcsaládba tartozó DA receptorok is megtalálhatóak. Ezen receptorokat eddig csak a lokomotoros/motoros aktivitás szabályozásában illetve bizonyos motivációs folyamatokban vizsgálták, ugyanakkor tanulási és memóriefolyamatokban játszott szerepükre vonatkozólag ismereteink még hiányosak. Jelen kísérleteinkben a VP DA receptorainak memóriakonzolidációban és a kialakult memória stabilitásában betöltött szerepének tisztázására törekedtünk, és ezért a következő vizsgálatokat végeztük:

1. A térbeli tanulási folyamatok vizsgálatára használt Morris-féle úsztatási tesztben vizsgáltuk, hogy miként befolyásolja a memóriakonzolidációt és a kialakult memória kioltással szembeni stabilitását:

- a) a VP-ba mikroinjektált D1 DA receptor agonista SKF38393, illetve
  - b) a VP-ba mikroinjektált D2 DA receptor agonista Quinpirol.
2. A negatív megerősítéshez kapcsolódó tanulási folyamatok vizsgálatára alkalmazott passzív elhárító szituációban vizsgáltuk, hogy miként befolyásolja a memóriakonzolidációt és a kialakult memória hosszú távú időbeli stabilitását:
    - a) a VP-ba mikroinjektált D1 DA receptor agonista SKF38393, illetve
    - b) a VP-ba mikroinjektált D2 DA receptor agonista Quinpirol.
  3. Mindkét paradigmában, annak bizonyítására, hogy az SKF38393 által kiváltott hatások a D1 DA receptorcsalád receptorain, míg a Quinpirol által kiváltott hatások a D2 DA receptorcsalád receptorain jönnek létre, receptorcsalád-szelektív antagonistákat alkalmaztunk. Az előbbi esetben a D1 szelektív SCH23390-et, míg az utóbbi esetben a D2 szelektív Sulpiridet használtuk.
  4. A memóriakonzolidáció vizsgálatának feltétele, hogy a kísérleti állatok idegrendszerében kialakuljon a rövid távú memória, amely hosszú távon rögzülhet a konszolidációs folyamatok során. A Morris-féle úsztatási tesztben a paradigma felépítéséből adódóan meg tudtuk mutatni, hogy egy társítás után a kísérleti állatokban kialakul a rövid távú memória, ugyanakkor az egy társításos passzív elhárító tesztben erre nem volt lehetőségünk, így ennek kimutatására egy külön kísérletet végeztünk ez utóbbi kísérleti szituációban.
  5. Ismert, hogy a VP-ba injektált indirekt DA receptor agonista kokain és amfetamin helypreferenciát vált ki, ugyanakkor a DA-ról, illetve a DA receptorok direkt agonistáiról nem áll rendelkezésünkre adat. Kísérleti eredményeink értelmezése szempontjából fontosnak tartottuk annak tisztázását, hogy az esetleges memóriakonzolidációt befolyásoló hatás mellett az általunk alkalmazott agonisták rendelkeznek-e közvetlen jutalmazó vagy büntető hatással. Ennek érdekében mindkét általunk alkalmazott agonista hatását megvizsgáltuk helypreferencia tesztben is.

### **3. Kísérleti módszertan**

#### **3.1. Kísérleti állatok**

Kísérleteink során 430 hím Wistar típusú patkányt használtunk (LATI, Gödöllő), melyek átlagos testsúlya a kísérletek idején 280 - 320 g volt. Az állatok a műtétek megkezdése előtt 6-8 nappal intézetünk állatszobájába kerültek, ahol  $22\pm 2^\circ\text{C}$ -os hőmérsékletet biztosítottunk számukra. Az állatok számára a természetes napszaknak

megfelelő mesterséges megvilágítást alkalmaztunk: 12 óránként váltakozó ciklusban világos és sötét periódust biztosítottunk (06:00 és 18:00 órai kezdettel, a megfelelő sorrendben). Az állatok *ad libitum* fogyaszthattak vizet, valamint standard laboratóriumi rágcsálótápot (CRLT/N standard laboratóriumi rágcsálótáp, Charles River Laboratories, Budapest), és testsúlyukat folyamatosan ellenőriztük. A patkányokat a kísérleteket végző személyek kezéhez szoktattuk (ún. „handling”) annak érdekében, hogy a mikroinjekciók beadása könnyen véghezvihető legyen a kézben tartott éber állatokon. A műtétek, illetve a kísérletek alatt az egyetemi (BA02/2000-8/2012), nemzeti [40/2013. (II. 14.) számú Magyar Kormányrendelet], és nemzetközi (European Community Council Directive, 86/609/EEC, 1986, 2010) standard állatetikai szabályoknak megfelelően jártunk el.

### **3.2. Sztereotaxikus műtét**

A sztereotaxikus technikával végzett műtét során rozsdamentes fém vezető kanülöket (22 gauge átmérőjű, 0,64 mm) implantáltunk bilaterálisan a VP fölé 0,5 mm-el. A célstruktúra koordinátáit Paxinos és Watson sztereotaxikus agyatlasza alapján határoztuk meg, melyek a következők voltak: ML.:  $\pm 2,2$  mm, AP.: - 0,26 mm DV.: - 7,1 mm a sutura coronalis és sagittalis metszéspontjában található Bregma ponthoz viszonyítva [40].

### **3.3. Az alkalmazott kísérleti anyagok**

Kísérleteinkben a D1 DA receptor agonista SKF38393-at (Sigma-Aldrich Co.: R-(+)-SKF-38393 hydrochloride, S101, moláris tömeg 291,77 g/mol) alkalmaztuk három különböző dózisban: 0,1  $\mu$ g (0,85 mM), 1,0  $\mu$ g (8,56 mM) és 5,0  $\mu$ g (42,84 mM), illetve a D2 DA receptor agonista Quinpirolt (Sigma-Aldrich Co.: Quinpirole hydrochloride, Q102, moláris tömeg 255,79 g/mol), szintén három különböző dózisban: 0,1  $\mu$ g (0,98 mM), 1,0  $\mu$ g (9,77 mM) és 5,0  $\mu$ g (48,89 mM). Mindkét agonistát fiziológiás sóoldatban (vehiculum) oldottuk fel. A kontroll állatok a vivőanyagot kapták az agonista mikroinjekciókkal azonos térfogatban.

A D1 DA receptor agonista SKF38393 specificitásának vizsgálatára a szelektív D1 DA receptor antagonistá SCH23393 (Sigma-Aldrich Co.: (R)-(+)-SCH-23390 hydrochloride, D054, moláris tömeg 324,24 g/mol) 5,0  $\mu$ g (38,55 mM) dózisát használtuk, míg a D2 DA receptor agonista Quinpirol specificitásának vizsgálatára a D2 DA receptor antagonistá

Sulpirid (Sigma-Aldrich Co.: (S)-(-)-Sulpiride, S7771, moláris tömeg 341,43 g/mol) 4,0 µg (29,29 mM) vagy 0,4 µg (2,93 mM) dózist alkalmaztunk. Az antagonistákat fiziológiás sóoldatban (vehiculum) oldottuk fel, és ezt a vehiculum oldatot mikroinjektáltuk a megfelelő kontroll csoport állatainak az antagonista injekciókkal azonos térfogatban. Az anyagokat minden esetben bilaterálisan 0,4-0,4 µl térfogatban mikroinjektáltuk a célterületre. Az antagonista vagy a vehiculum beadása mindig 15 perccel az agonista vagy a vehiculum beadása előtt történt. A beadandó oldatokat Hamilton-fecskendő és Cole-Parmer programozható perfúziós pumpa segítségével juttattuk a célterületre.

### **3.4. Magatartásvizsgálatok**

A magatartási tesztek minden esetben hangszigetelt és klimatizált (hőmérséklet:  $22 \pm 2$  °C) kísérleti helyiségekben végeztük. A patkányok viselkedését az apparátusok fölé helyezett videokamera és videomagnó segítségével rögzítettük és „Noldus EthoVisison Basic” program segítségével értékeltük ki (Noldus Information Technology B.V., Wageningen, Hollandia).

#### **3.4.1. Morris - féle úsztatási teszt (MWM)**

A Morris - féle úsztatási teszt a térbeli tanulási, illetve memóriafolyamatok tanulmányozására szolgál. A kísérletek során egy kör alakú, 150 cm átmérőjű és 60 cm falmagasságú medencét 40 cm-ig vízzel ( $23 \pm 1$  °C) töltöttük fel. A kör alakú úsztatót virtuálisan négy kvadránsra osztottuk, melyek közül az egyik kvadránsba (célkvadráns), a víz felszíne alá 2 cm-rel egy átlátszó műanyagból készült platformot helyeztünk el. A platform helye az egyes ülések során állandó volt. A vizet metilénkék festékkel színeztük meg annak érdekében, hogy a platform az állatok számára ne legyen látható. Az állatok indításának helyét ülésenként változtattuk. A medence körül egyszerű geometriai alakzatokat ábrázoló fekete-fehér képeket, úgynevezett cue-kat helyeztünk el, melyek az állatok tájékozódását segítették.

A kondicionálás megkezdése előtt (a 0. napon) eltávolítottuk a platformot az apparátusból, és 90 másodpercig habituáltuk az állatokat a kísérleti berendezéshez, ami alatt mértük az állatok által megtett utat. Ezt követően 4 csoportra osztottuk az állatokat úgy, hogy az átlagosan megtett út tekintetében mindegyik csoport hasonló legyen. Az első nap során, a platform visszahelyezését követően, délelőtt kétszer úsztattuk az állatokat 1 perces

különbséggel (1. kondicionálás, 2. kondicionálás). Ezt közvetlenül követte az oldatok mikroinjekciója. A ülések közötti rövid időtartam a rövid távú memória kialakulásának kimutatására szolgált. A második nap délelőtt az előző naphoz hasonlóan zajlott a kísérlet, az állatokat kétszer úsztattuk (3. kondicionálás, 4. kondicionálás) 1 perces különbséggel, és ezt azonnal követte az oldatok mikroinjekciója. A kondicionálások során (1.-4. kondicionálás) a platform megtalálásának idejét, vagyis a céltalálási időt (céltalálási latencia) mértük. A patkányok addig maradtak a medencében, amíg a platformot meg nem találták. Amennyiben valamelyik állatnak ez három perc (180 s) alatt nem sikerült, azt a kísérletvezető helyezte a platformra. A kondicionálásokat követően az állatok számára 1 perc állt rendelkezésre, hogy körülnézhessenek, és feltérképezhessék környezetüket. A harmadik nap délelőtt eltávolítottuk a platformot (platform nélküli úsztatás / kioltás), és az állatok 180 másodpercig úszhattak. Ekkor azt az időt mértük, mely során az állatok először keresztezték (megtalálták) a platform helyét. Ezen felül a platform nélküli úsztatás során mértük a célkvadránsban töltött időt, a célkvadránsba történő belépések számát, illetve azt, hogy az állat hányszor keresztezte az eltávolított platform helyét. Az első két paraméter az utóbbihoz viszonyítva nyilván sokkal gyengébben, de szintén jelezheti az állat megnövekedett preferenciáját a platform helyéhez illetve annak környezetéhez. A harmadik nap délutánján a platformot visszahelyeztük eredeti helyére, és ismét az állatok céltalálási idejét mértük. Az összes ülés során mértük az állatok átlagos sebességét.

### **3.4.2. Passzív elhárító tanulás (PAV)**

Kísérleteinkben a negatív megerősítés tanulási folyamatainak tanulmányozására szolgáló, egy társításos passzív elhárító tanulási paradigmát alkalmaztunk. A kísérleti berendezés egy 60x60x60 cm-es, felülről erősen megvilágított (100 W-os lámpa) szürke, és egy hozzá csatlakozó 15x15x15 cm-es, sötét, kisebb méretű fedett dobozból állt, melynek aljába sokkoló rácsot építettünk. A két dobozt egy csapóajtó választotta el. Az egyes ülések során az állatokat a nagyobb, megvilágított doboz közepére helyeztük és azt mértük, hogy mikor lépnek be a kisebb, sötét dobozba (belépési latencia). Az egyes ülések maximális hossza 180 másodperc volt.

A kondicionálást megelőzően az állatokat habituáltuk a kísérleti berendezéshez (0. nap), melynek során szabadon mozoghattak az egész apparátus területén. Az ülés alatt a sötét kompartmentbe történő első belépés latenciáját mértük. A habituációt követően az állatokat 4 csoportra osztottuk úgy, hogy az egyes csoportokba tartozó állatok első belépési latenciájának

átlag csoportonként hasonló legyen. A kondicionálás során (1. nap), a sötét dobozba való belépés után a két doboz közötti nyílást gyorsan lezártuk, majd 3x1 s-ig 0,5 mA áramerősségű sokknak vetettük alá az állatokat. A kondicionálást azonnal követte az oldatok mikroinjekciója. A kondicionálás után 24 órával (2. nap), 1 héttel (8. nap), illetve 2 héttel (15. nap) később végeztük a tesztelést (Teszt 1, Teszt 2, Teszt 3). A tesztek során az állatok a sötét dobozba való belépést követően nem kaptak áramütést és mikroinjekciót. A mérést a habituáció során akkor állítottuk le, amikor a behelyezést követően a 180 másodperc letelt, míg a kondicionálás és a tesztek során, amikor a patkány mind a négy végtagja a sötét dobozban volt, vagy ha az állat túllépte a maximális 180 másodperces időtartamot.

A passzív elhárító szituáció esetében a rövid távú memória kimutatására egy külön kísérletet terveztünk. Ennek során a műtött állatainkat a fenti eljáráshoz hasonlóan habituáltuk a kísérleti berendezéshez. A habituáció után két csoportra osztottuk állatainkat. Mindkét csoportot esetében a kondicionálás is a fentiek szerint zajlott egészen a sokkolással bezárólag. A sokkolás után, az első csoport állatai fiziológiás sóoldatot kaptak mikroinjekció formájában (ez tehát olyan volt, mint a szimpla kontroll csoport) a VP területére, míg a második csoport állatait 1 perc múlva visszahelyeztük az apparátus területére (visszahelyezett kontroll csoport), és a belépési latenciát mértük (1 perc utáni teszt). Ezt követően ezen visszahelyezett állatok is megkapták a fiziológiás sóoldat mikroinjekciót. 24 óra múlva mindkét állatcsoportot teszteltük (a Teszt 1-nek megfelelően).

### **3.4.3. Helypreferencia teszt (CPP)**

A helypreferencia teszt a különböző kémiai anyagok pozitív, illetve negatív megerősítő hatásának (jutalmazó vagy büntető) tanulmányozására szolgál. Az általunk használt open field alapú helypreferencia teszt megfelel a Hasenohrl és Huston által kidolgozott metodikának [41]. A helypreferencia teszteléséhez egy kör alakú, 85 cm átmérőjű, 40 cm magas falú kádat használtunk (kör alakú 'open field' doboz). A sötétszürke apparátust virtuálisan négy egyenlő nagyságú kvadránsra osztottuk (az apparátus alján lévő vonalak ezt jelölték). Az állatok térbeli orientációját külső vizuális „jelek”, ún. „cue”-k segítették, amelyek az egész kísérletsorozat során konstans pozícióban voltak.

A helypreferencia tesztet négy egymást követő napon végeztük. A kísérlet első napján az állatokat habituáltuk, minden állatot az apparátus közepére helyeztünk. Ezt követően az állatok 15 percen (900 s) keresztül szabadon mozoghattak az egész apparátus



területén. A habituáció során mértük a patkányok által megtett utat és az egyes kvadránsokban töltött időt, továbbá a kvadránsokba történő belépések számát. Az anyagok beadása előtt az állatoknál nem volt megfigyelhető preferencia, illetve averzió egyik kvadránsra sem, ami megmutatkozott abban, hogy nem volt szignifikáns különbség az egyes kvadránsokban töltött idők között. Minden egyes állat esetében az apparátus egy olyan negyedét jelöltük ki kezelő kvadránsnak (célkvadráns), ahol az állat a habituáció során nem a legtöbb, de nem is a legkevesebb időt töltötte. A habituáció után az egyes kvadránsokban töltött idő alapján az állatokat 4 csoportra osztottuk úgy, hogy az egyes csoportok átlaga között ne legyen jelentős eltérés. A kezelő kvadránsok megoszlása kiegyenlített volt az egyes csoportokon belül, az állatokat a különböző kezelési csoportokba véletlenszerűen soroltuk be. A vizsgálat második és harmadik napján történt az állatok kondicionálása. A kondicionálások során a kvadránsokat fizikailag is elválasztottuk egymástól plexiüveg segítségével. Az anyagbeadást követően az állatot a kezelő kvadránsba helyeztük. A patkányok 15 percen keresztül tartózkodtak a kezelő kvadránsban, ez idő alatt társíthatták a beadott szer által kiváltott hatást a kezelő kvadránshoz, vagyis a helyhez. Az állatok mindvégig láthatták a külső vizuális jeleket, melyek alapján tájékozódhattak. Mindkét kondicionálási napon ugyanazt az eljárást alkalmaztuk. A negyedik napon, a teszt előtt eltávolítottuk a plexi térelválasztót. Az állatokat az apparátus közepére helyeztük, és ezt követően 15 percen keresztül szabadon mozoghattak az apparátus egész területén. A teszt során ismét mértük az egyes kvadránsokban -köztük a kezelő kvadránsban - töltött időt, a megtett utat illetve a kvadránsokba - köztük a kezelő kvadránsba - történő belépések számát.

### **3.5. Az eredmények kiértékelése**

#### **3.5.1. Statisztikai módszerek**

Mérési adatainkat egy és két szempontos varianciaanalízissel (ANOVA), illetve párosított t-póbával értékeltük „SPSS 20.0 for Windows” programcsomag segítségével. A minták homogenitásának vizsgálatára F-tesztet alkalmaztunk. A csoportonkénti összehasonlítást Tukey-féle post hoc teszttel végeztük el. A szignifikanciaszintet minden esetben  $p < 0,05$ -nek tekintettük.

### **3.5.2. Szövetteni módszerek**

Kísérleteink elvégzése után a kísérleti állatokat i.p. 20%-os uretán oldattal túlaltattuk, ezt követően fiziológiás sóoldattal, majd formaldehid 10%-os oldatával transcárdialisan perfundáltuk. Az eltávolított és fixált agyakból microtommal 40 µm vastag fagyasztott metszeteket készítettünk. A metszeteket cresyl violával festettük meg, majd fénymikroszkóppal és a Paxinos és Watson sztereotaxikus atlasz [40] segítségével rekonstruáltuk a kanülök és a mikroinjekciók helyét. Azon állatok eredményeit, melyek kanüljei nem a megfelelő helyen voltak, illetve a mikroinjekciók nem a megfelelő helyre kerültek nem vettük figyelembe a statisztikai értékelés során.

## **4. Eredmények**

### **4.1. Szövetteni eredmények**

Az állatok agyának szövetteni feldolgozása igazolta, hogy a kísérletekben részt vett 430 db Wistar patkány közül 382 esetben a bilaterális kanülök szimmetrikusan, a célterületnek, vagyis a VP-nak megfelelően helyezkedtek el, míg a fennmaradó 48 patkánynál a kanülök pozíciója a célterületen kívül esett ( $n = 40$ ), vagy a koronájuk a kísérletek közben sérült, illetve leesett ( $n = 8$ ). A statisztikai analízisből kizártuk azokat az állatokat, amelyek esetében a kanül célterületen kívülre esett, vagy a koronájuk sérült volt.

### **4.2. A Morris-féle úsztatási teszt eredményei**

#### **4.2.1. A D1 dopamin receptor aktiváció hatásai**

*Az SKF38393 kezelés hatásai:*

Ebben a kísérletben a D1 DA receptor agonista SKF38393 kezelés állatok céltalálási latenciájára gyakorolt hatását vizsgáltuk Morris-féle úsztatási tesztben. Eredményeink azt mutatták, hogy a csoportok átlagai között nincsen szignifikáns eltérés az első két kondicionálás során. Az első kondicionálás alatt az állatok véletlenszerűen találták meg a platformot, ennek megfelelően a céltalálási latenciájuk viszonylag nagy érték volt. Ugyanakkor egy perccel az első kondicionálást követően, a második kondicionálás során az

összes csoport szignifikánsan hamarabb megtalálta a platformot az első kondicionáláshoz képest, ami az állatok rövid céltalálási latenciájában tükröződött. Ezzel bizonyítottuk a rövid távú memória kialakulását. *A második kondicionálást közvetlenül követte az oldatok mikroinjekciója. A 24 óra múlva végzett harmadik kondicionálás eredményei azt mutatták, hogy a 0,1 és az 1,0 µg agonista kezelt csoportok az előző nap tanultakat megtartották, míg a kontroll és az 5,0 µg agonista kezelt csoport - bár az első kondicionáláshoz képest céltalálási latenciáik némileg csökkentek - szinte teljesen elfelejtették a platform helyét.* A harmadik kondicionálást egy perccel követő negyedik kondicionálás során ismét az összes csoport szignifikánsan gyorsabban megtalálta a platformot az első kondicionáláshoz képest. A harmadik nap délelőttjén végzett platform nélküli úsztatás során (ami így kioltás is volt egyben) az összes csoport szignifikánsan rövidebb idő alatt megtalálta az eltávolított platform helyét az első kondicionáláshoz viszonyítva. *A platform visszahelyezésekor a csoportok között ismét különbség mutatkozott: a 0,1 és az 1,0 µg agonista kezelt csoportok szignifikánsan hamarabb találták meg a platformot, mint a kontroll csoport, melynek céltalálási latenciája a harmadik kondicionálás eredményeihez volt hasonló.*

A platform nélküli úsztatás (kioltás) során - a platform helyének első megtalálásáig eltelt idő mellett - mértük a célkvadránsba történő belépések számát, a célkvadránsban töltött időt, illetve azt, hogy az állat hányszor keresztezte az eltávolított platform helyét. A csoportok átlagainak összehasonlítása egyik paraméter esetében sem mutatott ki szignifikáns különbséget a csoportok között.

Minden egyes ülésben mértük az állatok átlagos sebességét. A statisztikai analízis szignifikáns különbséget egyik ülésben sem mutatott ki.

#### *Az SCH23390 kezelés hatásai:*

Annak érdekében, hogy kiderítsük, vajon a D1 DA receptor agonista SKF38393 hatása specifikusan a D1 DA receptorokon jött-e létre, a szelektív D1 DA receptor antagonistá SCH23390 segítségével végeztünk kísérleteket.

*Eredményeink azt mutatták, hogy az agonista hatása a D1 DA receptorokon jött létre, mivel az antagonistá előkezelés kivédte az 1,0 µg agonista kezelés hatásait: az antagonistá + agonista kezelt csoport állatai a kontroll csoportéhoz hasonlóan viselkedtek, céltalálási latenciájuk egyik ülésben sem tért el szignifikánsan a kontroll csoportétól. Összességében az önmagában alkalmazott antagonistá hatása szintén nem tért el jelentősen a kontroll*

csoportétól, bár a harmadik kondicionálás és a visszahelyezett platformmal történő úsztatás alatt ezen csoport a kontrollhoz képest némileg gyorsabban találta meg a platformot.

A platform nélküli úsztatás (kioltás) során mértük a célkvadránsba történő belépések számát, a célkvadránsban töltött időt, illetve azt, hogy az állat hányszor keresztezte az eltávolított platform helyét. Az analízis kimutatta, hogy *az antagonista kezelt csoport átlagai szignifikánsan alacsonyabbak voltak az 1,0 µg agonista kezelt csoport átlagaihoz képest mindhárom paraméter esetében, míg a kontroll csoport átlagaihoz képest a célkvadránsban töltött idő esetében.*

A csoportok átlagos sebességei között egyik ülés során sem találtunk szignifikáns különbséget.

#### **4.2.2. A D2 dopamin receptor aktiváció hatásai**

##### *A Quinpirol kezelés hatásai:*

Ezen kísérletben a D2 DA receptor agonista Quinpirol hatását vizsgáltuk az állatok céltalálási latenciájára Morris-féle úsztatási tesztben. A D1 DA agonistával végzett kísérletekhez hasonlóan az első két kondicionálás során mért értékek itt is a rövid távú memória kialakulását támasztották alá az összes csoport esetében. A második kondicionálást közvetlenül követte az oldatok mikroinjekciója. *A 24 óra múlva végzett harmadik kondicionálás eredményei azt mutatták, hogy az 1,0 és az 5,0 µg agonista kezelt csoportok az előző nap tanultakat megtartották, míg a kontroll és az 0,1 µg agonista kezelt csoport átlagai - bár némileg csökkentek az első kondicionáláshoz képest - statisztikailag az első kondicionálás átlagaihoz hasonlítottak.* A negyedik kondicionálás és a platform nélküli úsztatás során a csoportok között nem volt szignifikáns különbség, mindegyik csoport jelentősen rövidebb idő alatt megtalálta a platformot, illetve az eltávolított platform helyét az első kondicionáláshoz képest. *A platform visszahelyezésekor az 1,0 és az 5,0 µg agonista kezelt csoportok szignifikánsan hamarabb találták meg a platformot, mint a kontroll csoport, melynek céltalálási latenciája a harmadik kondicionálás eredményeihez volt hasonló.*

A platform nélküli úsztatás (kioltás) során - a platform helyének első megtalálásáig eltelt idő mellett - mértük a célkvadránsba történő belépések számát, a célkvadránsban töltött időt, illetve azt, hogy az állat hányszor keresztezte az eltávolított platform helyét. A csoportok átlagainak összehasonlítása egyik paraméter esetében sem mutatott ki szignifikáns különbséget a csoportok között.

Minden egyes ülés alatt mértük az állatok átlagos sebességét. A statisztikai analízis szignifikáns különbséget egyik ülés során sem mutatott ki a csoportok között.

#### A Sulpirid kezelés hatásai:

A D2 DA receptor antagonistául Sulpirid segítségével azt vizsgáltuk meg, hogy az előző kísérletben a Quinpirol által indukált hatások vajon a D2 DA receptorokon jöttek-e létre. *Eredményeink az mutatták, hogy az agonista hatása a D2 DA receptorokon jött létre, mivel az antagonistául előkezelés kivédte az 1,0 µg agonista kezelés hatásait, az antagonistául + agonista kezelt csoport átlagai a kontroll csoportétól nem tértek el szignifikánsan a harmadik kondicionálás és a visszahelyezett platformmal történő úsztatás során.* Ezekben a kísérletekben is ki tudtuk mutatni az összes csoport esetében a rövid távú memórianyom kialakulását az első két kondicionálás során. Fontos eredmény az, hogy *a második kondicionálás után közvetlenül beadott antagonistául + agonista vagy az önmagában alkalmazott antagonistául kezelés rontotta a tanulási funkciókat*, amit az támaszt alá, hogy ezen csoportok céltalálási latenciái a második kondicionálást követő ülések során nem különböztek jelentősen az első kondicionálás átlagaitól.

A platform nélküli úsztatás, vagyis a kioltás során a platform helyének első keresztezési ideje mellett több paramétert is mértünk (lásd korábban). Az analízis eredménye megmutatta, hogy *az eltávolított platform helyén a keresztezések számát nézve az antagonistául + agonista kezelt csoport átlagai szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kontroll és az 1,0 µg agonista kezelt csoport átlagaihoz képest.*

Az egyes üléseken belül a csoportok átlagos sebességeit is összehasonlítottuk egymással: szignifikáns eltérés nem volt kimutatható.

### **4.3. A passzív elhárító teszt eredményei**

#### **4.3.1. A D1 dopamin receptor aktiváció hatásai**

##### Az SKF38393 kezelés hatásai:

A D1 DA receptor agonista SKF38393 különböző dózisainak a patkányok belépési latenciájára gyakorolt hatását vizsgáltuk passzív elhárító tesztben. A kondicionálás során nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között. *A kondicionálás után 24 órával, az első*

tesztben az 1,0 µg, illetve az 5,0 µg agonista kezelt csoportok belépési latenciája szignifikánsan nagyobb volt a kontroll csoportéhoz viszonyítva, továbbá az agonista mindkét dózisa fokozta a retenciót egy, illetve két héttel (tehát a második és a harmadik tesztben) a kondicionálást követően.

#### Az SCH23390 kezelés hatásai:

Annak érdekében, hogy kiderítsük, hogy az SKF38393 hatása valóban a D1 DA receptorokon jött létre, szelektív D1 DA receptor antagonistá SCH23390-et használtunk. Az antagonistát 15 perccel az agonista 1,0 µg dózisa előtt, vagy önmagában alkalmaztuk. Az egyes üléseken belül végzett analízis alapján a kondicionálás során nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. Ezzel szemben, az első, a második, illetve a harmadik teszt során az agonista 1,0 µg dózisa növelte a belépési latenciát az összes többi csoporthoz képest, ami alátámasztotta, hogy az SKF38393 hatása a D1 DA receptorokon keresztül érvényesült.

#### **4.3.2. A D2 dopamin receptor aktiváció hatásai**

##### A Quinpirol kezelés hatásai:

A D2 DA receptor agonista Quinpirol hatását vizsgáltuk az állatok belépési latenciájára. A kondicionálás során nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között. A kondicionálás után 24 órával, az első tesztben a 0,1 µg agonista kezelés szignifikánsan megnövelte a belépési latenciát a kontroll, az 1,0 µg, illetve az 5,0 µg agonista kezelt csoporthoz képest. Ezen felül, a 0,1 µg dózisú agonista kezelés növelte a retenciót egy héttel, illetve két héttel a kondicionálást követően.

##### A Sulpirid kezelés hatásai:

A D2 DA receptor agonista Quinpirollal végzett kísérletek eredményeiből kiindulva, a D2 DA receptor antagonistá Sulpiriddel a Quinpirol hatásainak receptorspecifitását vizsgáltuk meg. Az egyes üléseken belüli eredmények elemzése azt mutatta, hogy az 0,1 µg dózisú D2 DA agonista az első, illetve a második teszt során növelte a belépési latenciát a kontroll, az antagonistá + agonista, illetve az antagonistá kezelt csoporthoz viszonyítva. Ugyanakkor a harmadik teszt során a 0,1 µg dózisú agonista csak a kontroll és az antagonistá

+ agonista kezelt csoporthoz képest növelte meg a belépési latenciát. Összességében ezen eredményünk alátámasztotta, hogy *a Quinpirol hatása a D2 receptorokon jött létre.*

#### **4.3.3. A rövid távú memória kialakulásának igazolása passzív elhárító szituációban**

A MWM paradigmához hasonlóan a PAV szituációban is szükségesnek éreztük annak bizonyítását, hogy a kísérleti állatokban kialakul a rövid távú memória, melynek konszolidációját az agonisták megfelelő dózisa elősegíthetik. Ennek bizonyítására tervezett kísérletünkben két fiziológiás sóoldatot kapott csoportot alkalmaztunk: az egyik csoportot csak a kondicionálást követő napon, míg a másik csoportot - a MWM paradigmában használt módszerhez hasonlóan - a kondicionálást követően egy perc múlva, majd másnap - az első tesztnek megfelelően - is visszahelyeztük az apparátusba. Mindkét csoportnál külön-külön az egyes ülések eredményeit hasonlítottuk össze egymással. A csak egy alkalommal visszahelyezett csoport esetében nem volt szignifikáns különbség a kondicionálás, és a 24 óra múlva következő, az első teszt ülésnek megfelelő ülés eredményei között. *A kétszer visszahelyezett kontroll csoport esetében a kondicionáláshoz képest az állatok egy perc elteltével szignifikánsan később léptek be a sötét kompartmentbe, ugyanakkor 24 óra múlva, az első tesztnek megfelelő ülés során ismét a kondicionáláskor megfigyeltekhez hasonlóan viselkedtek. Ezzel tehát igazoltuk a rövid távú memória kialakulását passzív elhárító szituációban is.*

#### **4.4. A helypreferencia teszt eredményei**

##### **4.4.1. Az SKF38393 kezelés hatásai helypreferencia tesztben**

A D1 DA receptor agonista SKF38393 kezelő kvadránsban töltött időre gyakorolt hatását vizsgáltuk helypreferencia tesztben. Az egyes üléseken belül végzett statisztikai analízis nem mutatott ki szignifikáns különbséget a csoportok között.

Az egyes üléseken belül a kezelő kvadránsban töltött idő mellett mértük a megtett utat, a kezelő kvadránsba történő belépések számát illetve azt, hogy a kezelő kvadránsba történő belépések száma hány százaléka az összes különböző kvadránsba történő belépések számának. *Szignifikáns különbséget nem találtunk a csoportok között a habituáció és a teszt során sem.*

#### **4.4.2. A Quinpirol kezelés hatásai helypreferencia tesztben**

A D2 DA receptor agonista Quinpirol kezelő kvadránsban töltött időre gyakorolt hatását vizsgáltuk. *Az egyes üléseken belül végzett analízis nem mutatott ki szignifikáns különbséget a csoportok között.*

Az egyes üléseken belül a kezelő kvadránsban töltött idő mellett mértük a megtett utat, a kezelő kvadránsba történő belépések számát illetve azt, hogy a kezelő kvadránba történő belépések száma hány százaléka az összes különböző kvadránsba történő belépések számának. A habituáció során egyik paraméter esetén sem volt szignifikáns különbség a csoportok között. Ugyanakkor *az 1,0 µg D2 agonista Quinpirol kezelés szignifikánsan növelte a teszt (Teszt) során a megtett utat és a kezelő kvadránsba történő belépések számát* a kontroll és a 0,1 µg agonista kezelt csoporthoz viszonyítva. A kezelő kvadránsba és az összes különböző kvadránsba történő belépések számának hányadosában (százalékban kifejezve) a teszt során sem volt különbség a csoportok között.

## **5. Diszkusszió**

### **5.1. A Morris-féle úsztatási teszt eredményeinek értékelése**

A Morris-féle úsztatási teszt egy széles körben alkalmazott paradigma a térbeli tanulási-, illetve memóriefolyamatok tanulmányozására [42-44]. Úsztatási kísérleteinkben bizonyítottuk a rövid távú memória kialakulását. Értelmezésünk szerint a harmadik kondicionálás során jelentkező különbség a csoportok között a 0,1 µg és az 1,0 µg D1 DA receptor agonista SKF38393, illetve a 1,0 µg és az 5,0 µg D2 DA receptor agonista Quinpirol memóriakonzolidációt fokozó hatásának tudható be. Ezt támasztja alá, hogy ezen csoportok céltalálási latenciája igen hasonló volt az előző nap második kondicionálása során mért eredményekhez, vagyis a rövid távú memória rögzült az agonisták adott dózisainak hatására. A második mikroinjekció nem befolyásolta jelentősen a további konszolidációs folyamatokat.

A D1 és D2 DA receptorok memóriakonzolidációban játszott szerepét a NAC [13, 45], a HPC [46-48] és az AMY [18, 46] területén is igazolták direkt és indirekt DA agonisták, valamint DA antagonisták segítségével. Erre további bizonyítékot szolgáltatnak a genetikai manipulációval végzett és a léziós kísérletek: genetikailag módosított D1 DA receptor deficiens egerekben a térbeli tanulás zavara volt megfigyelhető [12, 49], valamint a HPC és a



NAC shell régiójának 6-OHDA-os léziója tanulási zavarhoz vezet Morris-féle úsztatási tesztben [50, 51]. Érdekes módon a CPU 6-OHDA-os léziója is az egocentrikus (szignalizált MWM-ben vizsgálva) tanulás mellett a térbeli, vagyis allocentrikus tanulást is rontja [52], ami ellentmond azoknak az eredményeknek, hogy a dorsalis striatumban felszabaduló DA a térbeli tanulásban nem játszik szerepet [18, 46, 48]. Ennek egyik oka lehet az, hogy a léziót a kondicionálás előtt végezték, amely így a nem csak a konszolidációt, de az akvizíciós, sőt a motivációs folyamatokat is befolyásolhatta. Egy másik, igen fontos lehetőség, hogy a 6-OHDA kezelés előtt nem adtak DMI-t, így a lézió nem csak a DA-erg, de a noradrenerg terminálisokat is érintette [52].

Kísérleteinknek van egy másik fontos eredménye. A harmadik nap délelőttjén végzett platform nélküli úsztatást, vagyis kioltást végeztünk. Ugyanazon a napon délután visszahelyeztük a platformot, amely lehetővé tette, hogy a délelőtti kioltás memóriára gyakorolt hatását megvizsgáljuk. A teszt eredményei azt mutatták, hogy a 0,1  $\mu\text{g}$  és az 1,0  $\mu\text{g}$  SKF38393 illetve a 1,0  $\mu\text{g}$  és az 5,0  $\mu\text{g}$  Quinpirol is jelentősen csökkenti a céltalálási latenciát a kontroll csoporthoz képest. A megfigyelt hatás magyarázatára több alternatíva is kínálkozik. Egyrészt - az általunk preferált magyarázat szerint - az agonisták hatékony dózisa növelhették a kialakult memória stabilitását a kioltással szemben. Másrészt lehetséges, hogy a teszt során tapasztalt különbség annak tudható be, hogy az agonisták adott dózisa az állatokban perszeveratív magatartást indukálnak. Ez utóbbi alternatívát nem hagyhatjuk figyelmen kívül, mivel több irodalmi adat is alátámasztja, hogy a DA receptorok stimulációja csökkenti a magatartás flexibilitását, rontja a stratégiaváltást, növeli a perszeveratív válaszok számát [53-56]. Mindezek alapján tehát jogosan merül fel annak a lehetősége, hogy a VP DA receptorainak is szerepe van a perszeveratív magatartás indukálásában. A kérdés eldöntéséhez a kioltás során - a platform helyének első megtalálásáig eltelt idő mellett - mértük a célkvadránsban töltött időt, a célkvadránsba történő belépések számát, illetve az eltávolított platform helyén a keresztezések számát is. Sem a D1, sem a D2 DA receptor agonistával végzett kísérlet esetén nem volt különbség a csoportok között egyik paramétert elemezve sem. A kontroll és az agonistát kapott (beleértve a nem hatékony dózisokat) állatcsoportok is a megfelelő helyen keresték a platformot, majd - miután nem találták ott - viszonylag hamar az általános keresési stratégiát kezdték követni. A kioltás során tapasztaltak tehát alátámasztják azt, hogy a kioltás hatására nem a hely vonzó jellege csökken (a hiányzó platform miatt), hanem a platform helyéről kialakult/helyéhez kapcsolódó memória „destabilizálódik”. Ez utóbbi azt jelenti, hogy a teszt során a kontroll állat nehezebben fogja megtalálni a platformot,

mint a hatásos dózisu agonistával kezelt állat. Mindezek alapján tehát a legelső, a memória stabilitására vonatkozó hipotézisünket tartjuk meg.

A D1 DA receptor antagonista SCH23390 és a D2 DA receptor antagonista Sulpirid előkezelés segítségével igazoltuk, hogy az SKF38393 hatása a D1 DA receptorok, míg a Quinpirol hatása a D2 DA receptorok aktivációján keresztül jön létre. Az önmagában alkalmazott SCH23390 nem befolyásolta jelentősen a tanulási folyamatokat a kontroll csoporthoz képest, az extinkciót némileg gyorsította, de ezen eredmény megfelelő értelmezése érdekében további vizsgálatokra van szükség. Ezzel szemben a Sulpiridnek már egy önmagában, vagy kombinált kezelésben történő mikroinjekciója is azt eredményezte, hogy az állatok a második kondicionálást követő ülések során csak viszonylag lassan, vagy egyáltalán nem találták meg a rejtett platformot. Ez a hatás valószínűleg a tanulási folyamatok hosszú távú és általános romlásának tudható be. Ismert, hogy a D2 antagonisták kioltásszerű hatással rendelkeznek, vagyis hatásukra a jutalom, illetve az ahhoz kapcsolt ingerek, cselekvések motivációs értéke csökken [57-60]. Emiatt fontosnak tartottuk kizárni annak lehetőségét, hogy az antagonista esetleg az állatok motivációját változtatta meg tartósan. A platform nélküli úsztatás eredményei alapján az antagonista kezelésben részesült állatok kereső magatartása a kontrollokéhoz hasonló volt, ugyanakkor a platformot lassabban találták meg a kontrollokhoz képest. Ezzel igazolódott, hogy az antagonisták nem a motivációs folyamatokat befolyásolja, hanem az állatok tanulását rontja.

A D2 DA receptorok szerepét a konszolidációs folyamatokban irodalmi adatok is alátámasztják, melyek szerint a VP fő bemenetét képező NAC és a HPC D2 DA receptorai is szükségesek a térbeli tanulás memóriakonszolidációs folyamataiban [13, 45, 48].

*Összességében azt mondhatjuk, hogy a VP D1 és D2 DA receptorainak aktivációja gyorsítja a memóriakonszolidációt a téri tanulási folyamatokban, és növeli a kialakult memória stabilitását a kioltással szemben. Kijelenthetjük továbbá, hogy a VP D2 DA receptorainak aktivációja ezen folyamatok szükséges feltétele is, sőt, a receptorok blokkolása a térbeli tanulási folyamatok általános zavarához vezet.*

## **5.2. A passzív elhárító teszt eredményeinek értékelése**

A passzív elhárító szituáció egy széles körben alkalmazott paradigma a negatív megerősítés (büntetési tanulás) vizsgálatára. Kísérleteinkben a D1 DA receptor agonista SKF38393 dózisfüggően, míg a D2 DA receptor agonista 0,1 µg dózisa javította a tanulást és

a tanultak megtartását a kontroll állatokhoz képest. Egy külön kísérletben igazoltuk, hogy a MWM teszthez hasonlóan a PAV szituációban is kialakul a rövid távú memória a kondicionálás során a kísérleti állatokban. Értelmezésünk szerint, a hatékony dózisu agonisták a rövid távú memóriára hatva elősegítették annak konszolidációját. A DA, illetve a DA receptorok passzív elhárító tanulásban, és kifejezetten az ehhez kapcsolódó memóriakonszolidációs folyamatokban játszott szerepét más agyterületeken is igazolták. Egérben a NAC core régiójába mikroinjektált D1 DA receptor antagonistá SCH23390 és a D2 DA receptor antagonistá Sulpirid is dózisfüggően gátolta a passzív elhárító tanulás memóriakonszolidációs folyamatait, míg a NAC shell régiójában csak a Sulpiridnek volt ilyen hatása [16]. A NAC shell régiójában és a basolateralis AMY-ban található DA receptorok együttes aktivitása szükséges a memóriakonszolidációs folyamatokhoz passzív elhárító szituációban [15]. A csirke CPU-ba injektált SCH23390 rontja, míg a Sulpirid nem befolyásolja a passzív elhárító tanulási- és memóriefolyamatokat [61]. Passzív elhárító szituációban a D1 DA receptor antagonistá SCH23390 kondicionálás előtti mikroinjekciója az anterolateralis prefrontalis, a posteroparietalis kéregben illetve a HPC CA1 régiójában rontja az akvizíciót [62]. A kondicionálás után a HPC CA1 régiójába mikroinjektálva segíti a rövid távú memória kialakulását, az anterolateralis prefrontalis illetve az entorhinalis kéregben pedig rontja a hosszú távú memóriát [62]. Ugyanebben a paradigmában az SCH23390 az anteromedialis precentralis PFC-ben rontja a memóriakonszolidációt [14]. További, az előzőeknek részben ellentmondó eredmény, hogy az AMY 6-OHDA-os léziója rontja az aktív elhárító tanulást, míg érdekes módon ennek passzív formáját - bár csak kis mértékben - javítja [63], továbbá, hogy a kondicionálás előtt a NAC-be adott DA rontja a passzív elhárító tanulást [64]. Ez utóbbi két kísérlet esetében a kifogásaink itt is az MWM eredményeinek tárgyalásánál leírtakkal azonosak, miszerint a 6-OHDA-os lézió DMI előkezelés hiányában nem DA specifikus, a noradrenerg idegvégződéseket is érintheti, a DA kondicionálás előtti használata pedig a motivációs és motoros folyamatokat is befolyásolhatja, ezáltal a tanulási/konszolidációs hatásokkal interferálva.

A D1 DA receptor antagonistá SCH23390 és a D2 DA receptor antagonistá Sulpirid előkezelés segítségével igazoltuk, hogy az SKF38393 hatásait a D1 DA receptorok, míg a Quinpirol hatásait a D2 DA receptorok aktivációján keresztül hozza létre. Az önmagában alkalmazott antagonisták nem befolyásolták jelentősen a memóriakonszolidációt és a retenciót.

*Összefoglalva tehát elmondhatjuk, hogy a VP D1, illetve D2 DA receptorainak aktivációja elősegíti a memóriakonzolidációt és a kialakult memóriának a hosszú távú időbeli stabilitását passzív elhárító tesztben.*

### **5.3. A helypreferencia teszt eredményeinek értékelése**

A helypreferencia teszt különféle kémiai anyagok megerősítő (jutalmazó vagy büntető) hatásának [65, 66], és ehhez kapcsolódóan különböző drogok addiktív hatásának vizsgálatára alkalmas. Kísérleteinkben sem a D1 sem a D2 DA receptor agonista kezelés esetében nem alakult ki helypreferencia. Ismert, hogy a VP-ba mikroinjektált kokain helypreferenciát vált ki [38] többszörösére emelve a VP DA szintet. A kokain indukálta helypreferencia kialakulását a VP 6-OHDA-os léziója [39], valamint a az opiát antagonistá naloxon is majdnem teljesen eliminálja [67]. Ezek alapján a kokain helypreferenciát indukáló hatása a VP-ban a DA-erg és az opiáterg rendszeren keresztül úgy valósul meg, hogy önmagában a VP-on belül egyik rendszer aktivitása sem elégséges, de mindkettő szükséges feltétele a helypreferencia kialakulásának. Ahhoz, hogy a kondicionált helypreferencia kialakuljon a kísérleti állatokban a következő feltételeknek kell teljesülniük: a beadott anyagnak legyen 1.) jutalmazó/pozitív megerősítő hatása és 2.) ezen hatás idegrendszeri konszolidációja történjen meg. A MWM tesztben és az általunk alkalmazott open field alapú helypreferencia paradigmában is az állatok térbeli tanulása a szükséges feltétele előbbiben a platform, utóbbiban a kezelő kvadráns megtalálásának. Ezért feltehetjük, hogy a helypreferencia tesztben az agonistáink bizonyos dózisa az MWM teszthez hasonlóan teljesítették a konszolidációs feltételt, vagyis a helypreferencia valószínűleg az agonisták jutalmazó hatásának hiánya miatt nem alakult ki. Több irodalmi adat is azt támasztja alá, hogy 1.) a DA jutalmazó hatásának elsődleges helye a NAC [10, 68-72], 2.) a kokain jutalmazó hatása nem, vagy csak részben a DA rendszeren keresztül jön létre [73-76]. A jutalmazó és a konszolidációs hatás szétválását mutatják azok a kísérletek, amelyekben az AMY területén található D1, illetve D2 DA receptorok morfin indukálta helypreferenciára gyakorolt hatását vizsgálták. Mindkét esetben a DA receptorok aktivációja önmagában nem váltott ki helypreferenciát, ugyanakkor a morfin által indukált helypreferenciát felerősítette [77, 78].

A helypreferencia klasszikus paramétere - a kezelő kvadránsban töltött idő - mellett megvizsgáltuk a kezelő kvadránsba történő belépések számát, ami szintén a kezelő kvadráns

ingereire irányuló orientációs magatartást tükrözheti. Eredményeink azt mutatták, hogy a D1 DA receptor agonista kezelés esetében nem volt jelentős különbség a csoportok között, míg a D2 DA receptor agonista esetében a teszt során megfigyelhető volt, hogy az 1,0 µg dózisú agonista jelentősen megnöveli a belépések számát. A lokomotoros aktivitás elemzése alapján kiderült, hogy ez az emelkedés nem a kezelő kvadránsra specifikus orientációnak, hanem sokkal inkább a lokomotoros aktivitás növekedésének tudható be. Feltételeztük, hogy ez a teszt során mért megnövekedett lokomotoros aktivitás azonos a kondicionált lokomotoros aktivitás jelenségével [65, 79]. Azért, hogy ezt tisztázzuk, megmértük a kondicionálás során az állatok lokomotoros aktivitását, ami - bár a Quinpirol hatását tekintve reprodukáltuk Gong és Neil open field paradigmában kapott eredményeit [80] - nem támasztotta alá feltételezésünket. Az 1,0 µg dózisú agonista nem növelte a lokomotoros aktivitást a kondicionálás során, így ez a hatás nem rögzülhetett az állatok idegrendszerében. Ezt az alternatívát tehát el kellett vetnünk, az 1,0 µg Quinpirol hatására a teszt során jelentkező megnövekedett lokomotoros aktivitás magyarázatához további kísérletek szükségesek.

*Összességében tehát azt mondhatjuk, hogy a D1 DA receptor agonista SKF38393 és a D2 DA agonista Quinpirol a VP-ba mikroinjektálva nem vált ki helypreferenciát.*

## 6. Összefoglalás

Kísérleteink során a következőket igazoltuk:

1. A térbeli tanulási folyamatok vizsgálatára használt MWM paradigmában a
  - a) VP-ba mikroinjektált D1 DA receptor agonista SKF38393 0,1 és 1,0 µg dózisa, illetve
  - b) a VP-ba mikroinjektált D2 DA receptor agonista Quinpirol 1,0 és 5,0 µg dózisagyorsítja a memóriakonzolidációt és növeli a kialakult memória kioltással szembeni stabilitását.
2. A negatív megerősítéshez kapcsolódó tanulási folyamatok vizsgálatára alkalmazott PAV szituációban a
  - a) VP-ba mikroinjektált D1 DA receptor agonista SKF38393 dózisfüggően, illetve
  - b) a VP-ba mikroinjektált D2 DA receptor agonista Quinpirol 0,1 µg dózisaelősegíti a memóriakonzolidációt és a kialakult memória hosszú távú időbeli stabilitását.

3. Mindkét paradigmában igazoltuk, hogy
- a) a D1 DA receptorcsalád szelektív antagonistája SCH23390 előkezelés kivédi az SKF38393, illetve
  - b) a D2 DA receptorcsalád szelektív antagonistája Sulpirid előkezelés kivédi a Quinpirol hatását a VP-ban.
4. Az önmagában alkalmazott SCH23390 mindkét paradigmában hatástalan volt, ugyanakkor az önmagában alkalmazott Sulpirid általánosan és hosszú távon gátolta a tanulási folyamatokat a MWM paradigmában, míg a PAV szituációban hatástalan volt.
5. Mindkét paradigmában igazoltuk a rövid távú memória kialakulását, amelyen keresztül feltehetően a VP területére beadott agonisták memóriakonzolidációs hatása érvényesült.
6. A VP területére mikroinjektált D1 DA receptor agonista SKF38393 és a D2 DA receptor agonista Quinpirol egyik dózisa sem vált ki helypreferenciát CPP paradigmában.

## 7. Irodalomjegyzék

- [1] Vallone D, Picetti R, Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000;24:125-32.
- [2] Dunnett SB. Chapter V Motor function(s) of the nigrostriatal dopamine system: Studies of lesions and behavior. In: S.B. Dunnett MBAB, Hökfelt T, editors. *Handbook of Chemical Neuroanatomy*; Elsevier; 2005. p. 237-301.
- [3] Lénárd L, Karádi Z, Szabó I, Hahn Z. Pallidum mechanizmusai az étkezési és szenzomotoros integrációban. *Recent Developments of Neurobiology in Hungary IX Akadémiai Kiadó, Budapest.* 1982:79-113.
- [4] Lenard L, Hahn Z. Amygdala noradrenergic and dopaminergic mechanizmusai az étkezési és szomjúsági-motivált viselkedés szabályozásában. *Brain Res.* 1982;233:115-32.
- [5] Lénárd L. Táplálkozási magatartás, katecholamin pályarendszerek és glükóz-recepció In: Egyetem PO, editor. Pécs 1988. p. 1-137.
- [6] Lenard L, Jando G, Karadi Z, Hajnal A, Sandor P. Lateral hypothalamic feeding mechanizmusai: iontophorétikus hatások kaininsav, iboténsav és 6-hidroxi-dopaminra. *Brain Res Bull.* 1988;20:847-56.
- [7] Lenard L. Sex-dependent body weight loss after bilateral 6-hidroxi-dopamin injekció a globus pallidusba. *Brain Res.* 1977;128:559-68.
- [8] German DC, Bowden DM. Catecholamin rendszer mint a neuronális substrát az intracranialis ösztimulációhoz: egy hipotézis. *Brain Res.* 1974;73:381-419.
- [9] Fibiger HC, LePiane FG, Jakubovic A, Phillips AG. A dopamin szerepe az intracranialis ösztimulációban a ventrális tegmentális területen. *J Neurosci.* 1987;7:3888-96.

- [10] McBride WJ, Murphy JM, Ikemoto S. Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behav Brain Res.* 1999;101:129-52.
- [11] Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol.* 1998;80:1-27.
- [12] Granada N, Ortiz O, Suarez LM, Martin ED, Cena V, Solis JM, et al. D1 but not D5 dopamine receptors are critical for LTP, spatial learning, and LTP-Induced arc and zif268 expression in the hippocampus. *Cereb Cortex.* 2008;18:1-12.
- [13] Mele A, Avena M, Roullet P, De Leonibus E, Mandillo S, Sargolini F, et al. Nucleus accumbens dopamine receptors in the consolidation of spatial memory. *Behav Pharmacol.* 2004;15:423-31.
- [14] Mello EST, Vianna MR, Rodrigues C, Quevedo J, Moleta BA, Izquierdo I. Involvement of the medial precentral prefrontal cortex in memory consolidation for inhibitory avoidance learning in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000;66:615-22.
- [15] LaLumiere RT, Nawar EM, McGaugh JL. Modulation of memory consolidation by the basolateral amygdala or nucleus accumbens shell requires concurrent dopamine receptor activation in both brain regions. *Learn Mem.* 2005;12:296-301.
- [16] Manago F, Castellano C, Oliverio A, Mele A, De Leonibus E. Role of dopamine receptors subtypes, D1-like and D2-like, within the nucleus accumbens subregions, core and shell, on memory consolidation in the one-trial inhibitory avoidance task. *Learn Mem.* 2009;16:46-52.
- [17] Cheng J, Feenstra MG. Individual differences in dopamine efflux in nucleus accumbens shell and core during instrumental learning. *Learn Mem.* 2006;13:168-77.
- [18] Packard MG, Teather LA. Amygdala modulation of multiple memory systems: hippocampus and caudate-putamen. *Neurobiology of learning and memory.* 1998;69:163-203.
- [19] White NM, Viaud M. Localized intracaudate dopamine D2 receptor activation during the post-training period improves memory for visual or olfactory conditioned emotional responses in rats. *Behavioral and neural biology.* 1991;55:255-69.
- [20] Fenu S, Bassareo V, Di Chiara G. A role for dopamine D1 receptors of the nucleus accumbens shell in conditioned taste aversion learning. *J Neurosci.* 2001;21:6897-904.
- [21] Centonze D, Grande C, Saulle E, Martin AB, Gubellini P, Pavon N, et al. Distinct roles of D1 and D5 dopamine receptors in motor activity and striatal synaptic plasticity. *J Neurosci.* 2003;23:8506-12.
- [22] Huang YY, Simpson E, Kellendonk C, Kandel ER. Genetic evidence for the bidirectional modulation of synaptic plasticity in the prefrontal cortex by D1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:3236-41.
- [23] Da Cunha C, Wietzikoski EC, Dombrowski P, Bortolanza M, Santos LM, Boschen SL, et al. Learning processing in the basal ganglia: a mosaic of broken mirrors. *Behav Brain Res.* 2009;199:157-70.
- [24] Heimer L, Wilson RD. The subcortical projections of the allocortex: similarities in the neural associations of the hippocampus, the piriform cortex, and the neocortex. *Golgi Centennial Symposium Proceedings.* New York: Raven Press; 1975. p. 177-93.
- [25] Lu XY, Ghasemzadeh MB, Kalivas PW. Expression of D1 receptor, D2 receptor, substance P and enkephalin messenger RNAs in the neurons projecting from the nucleus accumbens. *Neuroscience.* 1998;82:767-80.
- [26] Zahm DS, Zaborszky L, Alones VE, Heimer L. Evidence for the coexistence of glutamate decarboxylase and Met-enkephalin immunoreactivities in axon terminals of rat ventral pallidum. *Brain Res.* 1985;325:317-21.
- [27] Fuller TA, Russchen FT, Price JL. Sources of presumptive glutamergic/aspartergic afferents to the rat ventral striatopallidal region. *J Comp Neurol.* 1987;258:317-38.
- [28] Vertes RP. Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse.* 2004;51:32-58.
- [29] Sesack SR, Deutch AY, Roth RH, Bunney BS. Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tract-tracing study with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *J Comp Neurol.* 1989;290:213-42.

- [30] Klitenick MA, Deutch AY, Churchill L, Kalivas PW. Topography and functional role of dopaminergic projections from the ventral mesencephalic tegmentum to the ventral pallidum. *Neuroscience*. 1992;50:371-86.
- [31] Boyson SJ, McGonigle P, Molinoff PB. Quantitative autoradiographic localization of the D1 and D2 subtypes of dopamine receptors in rat brain. *J Neurosci*. 1986;6:3177-88.
- [32] Richfield EK, Young AB, Penney JB. Comparative distribution of dopamine D-1 and D-2 receptors in the basal ganglia of turtles, pigeons, rats, cats, and monkeys. *J Comp Neurol*. 1987;262:446-63.
- [33] Mengod G, Vilaro MT, Niznik HB, Sunahara RK, Seeman P, O'Dowd BF, et al. Visualization of a dopamine D1 receptor mRNA in human and rat brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 1991;10:185-91.
- [34] Bouthenet ML, Souil E, Martres MP, Sokoloff P, Giros B, Schwartz JC. Localization of dopamine D3 receptor mRNA in the rat brain using in situ hybridization histochemistry: comparison with dopamine D2 receptor mRNA. *Brain Res*. 1991;564:203-19.
- [35] Panagis G, Miliareisis E, Anagnostakis Y, Spyraiki C. Ventral pallidum self-stimulation: a moveable electrode mapping study. *Behav Brain Res*. 1995;68:165-72.
- [36] Panagis G, Spyraiki C. Neuropharmacological evidence for the role of dopamine in ventral pallidum self-stimulation. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;123:280-8.
- [37] Hiroi N, White NM. The ventral pallidum area is involved in the acquisition but not expression of the amphetamine conditioned place preference. *Neurosci Lett*. 1993;156:9-12.
- [38] Gong W, Neill D, Justice JB, Jr. Conditioned place preference and locomotor activation produced by injection of psychostimulants into ventral pallidum. *Brain Res*. 1996;707:64-74.
- [39] Gong W, Neill D, Justice JB, Jr. 6-Hydroxydopamine lesion of ventral pallidum blocks acquisition of place preference conditioning to cocaine. *Brain Res*. 1997;754:103-12.
- [40] Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. New York: Academic Press; 1986.
- [41] Hasenohrl RU, Frisch C, Huston JP. Evidence for anatomical specificity for the reinforcing effects of SP in the nucleus basalis magnocellularis. *Neuroreport*. 1998;9:7-10.
- [42] Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc*. 2006;1:848-58.
- [43] Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of neuroscience methods*. 1984;11:47-60.
- [44] D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001;36:60-90.
- [45] Setlow B, McGaugh JL. Sulpiride infused into the nucleus accumbens posttraining impairs memory of spatial water maze training. *Behav Neurosci*. 1998;112:603-10.
- [46] Packard MG, Cahill L, McGaugh JL. Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:8477-81.
- [47] Pezze M, Bast T. Dopaminergic modulation of hippocampus-dependent learning: blockade of hippocampal D1-class receptors during learning impairs 1-trial place memory at a 30-min retention delay. *Neuropharmacology*. 2012;63:710-8.
- [48] Packard MG, White NM. Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behav Neurosci*. 1991;105:295-306.
- [49] El-Ghundi M, Fletcher PJ, Drago J, Sibley DR, O'Dowd BF, George SR. Spatial learning deficit in dopamine D(1) receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol*. 1999;383:95-106.
- [50] Nelson AJ, Thur KE, Marsden CA, Cassaday HJ. Dissociable roles of dopamine within the core and medial shell of the nucleus accumbens in memory for objects and place. *Behav Neurosci*. 2010;124:789-99.
- [51] Gasbarri A, Sulli A, Innocenzi R, Pacitti C, Brioni JD. Spatial memory impairment induced by lesion of the mesohippocampal dopaminergic system in the rat. *Neuroscience*. 1996;74:1037-44.
- [52] Braun AA, Graham DL, Schaefer TL, Vorhees CV, Williams MT. Dorsal striatal dopamine depletion impairs both allocentric and egocentric navigation in rats. *Neurobiology of learning and memory*. 2012;97:402-8.



- [53] Goto Y, Grace AA. Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in goal-directed behavior. *Nat Neurosci.* 2005;8:805-12.
- [54] Agnoli L, Mainolfi P, Invernizzi RW, Carli M. Dopamine D1-like and D2-like receptors in the dorsal striatum control different aspects of attentional performance in the five-choice serial reaction time task under a condition of increased activity of corticostriatal inputs. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38:701-14.
- [55] Floresco SB, Phillips AG. Delay-dependent modulation of memory retrieval by infusion of a dopamine D1 agonist into the rat medial prefrontal cortex. *Behav Neurosci.* 2001;115:934-9.
- [56] Zahrt J, Taylor JR, Mathew RG, Arnsten AF. Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *J Neurosci.* 1997;17:8528-35.
- [57] Wise RA, Spindler J, deWit H, Gerberg GJ. Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science.* 1978;201:262-4.
- [58] Fouriez G, Wise RA. Pimozide-induced extinction of intracranial self-stimulation: response patterns rule out motor or performance deficits. *Brain Res.* 1976;103:377-80.
- [59] Ettenberg A, Camp CH. Haloperidol induces a partial reinforcement extinction effect in rats: implications for a dopamine involvement in food reward. *Pharmacol Biochem Behav.* 1986;25:813-21.
- [60] McFarland K, Ettenberg A. Haloperidol differentially affects reinforcement and motivational processes in rats running an alley for intravenous heroin. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;122:346-50.
- [61] Kabai P, Stewart MG, Tarcali J, Csillag A. Inhibiting effect of D1, but not D2 antagonist administered to the striatum on retention of passive avoidance in the chick. *Neurobiology of learning and memory.* 2004;81:155-8.
- [62] Izquierdo I, Izquierdo LA, Barros DM, Mello e Souza T, de Souza MM, Quevedo J, et al. Differential involvement of cortical receptor mechanisms in working, short-term and long-term memory. *Behav Pharmacol.* 1998;9:421-7.
- [63] Ashford J, Jones BJ. The effects of intra-amygdaloid injections of 6-hydroxy-dopamine on avoidance responding in rats. *Br J Pharmacol.* 1976;56:255-61.
- [64] Bracs PU, Gregory P, Jackson DM. Passive avoidance in rats: disruption by dopamine applied to the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl).* 1984;83:70-5.
- [65] Huston JP, Silva MA, Topic B, Muller CP. What's conditioned in conditioned place preference? *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34:162-6.
- [66] Hasenohrl RU, Oitzl MS, Huston JP. Conditioned place preference in the corral: a procedure for measuring reinforcing properties of drugs. *Journal of neuroscience methods.* 1989;30:141-6.
- [67] Skoubis PD, Maidment NT. Blockade of ventral pallidal opioid receptors induces a conditioned place aversion and attenuates acquisition of cocaine place preference in the rat. *Neuroscience.* 2003;119:241-9.
- [68] Ikemoto S, Glazier BS, Murphy JM, McBride WJ. Role of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in mediating reward. *J Neurosci.* 1997;17:8580-7.
- [69] Lénárd L, Hernandez L, Hoebel B. Self-injection of amphetamine directly into the nucleus accumbens (Abstract). *Proc IUPS, XIV:* 545, No 22171980.
- [70] Hoebel BG, Monaco AP, Hernandez L, Aulisi EF, Stanley BG, Lenard L. Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology (Berl).* 1983;81:158-63.
- [71] White NM, Packard MG, Hiroi N. Place conditioning with dopamine D1 and D2 agonists injected peripherally or into nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl).* 1991;103:271-6.
- [72] Liao RM. Development of conditioned place preference induced by intra-accumbens infusion of amphetamine is attenuated by co-infusion of dopamine D1 and D2 receptor antagonists. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;89:367-73.
- [73] Hemby SE, Jones GH, Justice JB, Jr., Neill DB. Conditioned locomotor activity but not conditioned place preference following intra-accumbens infusions of cocaine. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;106:330-6.
- [74] Goeders NE, Smith JE. Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement. *Science.* 1983;221:773-5.

- [75] Goeders NE, Smith JE. Reinforcing properties of cocaine in the medial prefrontal cortex: primary action on presynaptic dopaminergic terminals. *Pharmacol Biochem Behav.* 1986;25:191-9.
- [76] Hemby SE, Jones GH, Neill DB, Justice JB, Jr. 6-Hydroxydopamine lesions of the medial prefrontal cortex fail to influence cocaine-induced place conditioning. *Behav Brain Res.* 1992;49:225-30.
- [77] Zarrindast MR, Rezaeifard A, Sahraei H, Haeri-Rohani A, Rassouli Y. Involvement of dopamine D1 receptors of the central amygdala on the acquisition and expression of morphine-induced place preference in rat. *Brain Res.* 2003;965:212-21.
- [78] Rezaeifard A, Zarrindast MR, Sahraei H, Haeri-Rohani AH. Involvement of dopamine D2 receptors of the central amygdala on the acquisition and expression of morphine-induced place preference in rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;74:187-97.
- [79] Sutton MA, McGibney K, Beninger RJ. Conditioned locomotion in rats following amphetamine infusion into the nucleus accumbens: blockade by coincident inhibition of protein kinase A. *Behav Pharmacol.* 2000;11:365-76.
- [80] Gong W, Neill DB, Lynn M, Justice JB, Jr. Dopamine D1/D2 agonists injected into nucleus accumbens and ventral pallidum differentially affect locomotor activity depending on site. *Neuroscience.* 1999;93:1349-58.

## 8. Publikációs jegyzék

### 8.1. A disszertáció témájához kapcsolódó publikációk

**Péczely, L.,** T. Ollmann, K. László, A. Kovács, R. Gálosi, Á. Szabó, Z. Karádi, L. Lénárd: Effects of ventral pallidal D1 dopamine receptor activation on memory consolidation in morris water maze test. *Behavioural Brain Research*, 274: 211-218, 2014. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.031>) (IF: **3,391**)

**Péczely, L.,** T. Ollmann, K. László, A. Kovács, R. Gálosi, Á. Szabó, Z. Karádi, L. Lénárd: Role of D1 dopamine receptors of the ventral pallidum in inhibitory avoidance learning. *Behavioural Brain Research*, 270: 131-136, 2014. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.04.054>) (IF: **3,391**)

### 8.2. Egyéb impakt faktoros publikációk

László, K., K. Tóth, E. Kertes, **L. Péczely,** L. Lénárd: The role of neurotensin in positive reinforcement in the rat central nucleus of amygdala. *Behavioural Brain Research*, 208(2): 430-435, 2010. (doi:10.1016/j.bbr.2009.12.022) (IF: **3,393**)

László, K., K. Tóth, E. Kertes, **L. Péczely,** T. Ollmann and L. Lénárd: Effects of neurotensin in amygdaloid spatial learning mechanisms. *Behavioural Brain Research*, 210(2): 280-283, 2010. (doi:10.1016/j.bbr.2010.02.038) (IF: **3,393**)

Kovács, A., K. László, R. Gálosi, K. Tóth, T. Ollmann, **L. Péczely,** L. Lénárd: Microinjections of RFRP-1 in the central nucleus of amygdala decreases food intake in the rat. *Brain Research Bulletin*, 88(6): 589-595, 2012. (doi: 10.1016/j.brainresbull.2012.06.001) (IF: **3,327**)

László, K., K. Tóth, E. Kertes, **L. Péczely**, T. Ollmann, A. Madarasy-Szűcs, L. Lénárd: The role of neurotensin in passive avoidance learning in the rat central nucleus of amygdala. *Behavioural Brain Research*, 226: 597-600, 2012. (doi: 10.1016/j.bbr.2011.08.041) (**IF: 3,327**)

Kovács, A., K. László, R. Gálosi, T. Ollmann, **L. Péczely**, O. Zagoracz, N. Bence, L. Lénárd: Intraamygdaloid microinjection of RFamide-related peptide-3 decreases food intake in rats. *Brain Research Bulletin*, 107: 61-68, 2014. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2014.07.002>) (**IF: 2,974**)

Lénárd, L., A. Kovács, T. Ollmann, **L. Péczely**, O. Zagoracz, R. Gálosi, K. László: Positive reinforcing effects of RFamide-related peptide-1 in the rat central nucleus of amygdala. *Behavioral Brain Research*, 275: 101-106, 2014. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.08.051>) (**IF: 3,391**)

Ollmann T, **L. Péczely**, K. László, A. Kovács, R. Gálosi, E. Berente, Z. Karádi, L. Lénárd: Positive reinforcing effect of neurotensin microinjection into the ventral pallidum in conditioned place preference test. *Behavioral Brain Research*, 278: pp. 470-475, 2015. (**IF: 3,391**)

### **8.3. Egyéb publikációk és citálható absztraktok**

Oláhné Várady K., **L. Péczely**, K. László, E. Kertes, B. Berta, L. Lénárd: Application of D1 receptor antagonist prevents learning enhancement induced by D1 receptor agonist in the ventral pallidum. *Acta Physiologica Hungarica* 94(4): 382, 2007.

**Péczely, L.**, K. Oláh-Várady, L. Lénárd: Motiváció és tanulás. In: V. Országos Interdiszciplinális Grastyán Konferencia tanulmánykötete, Rab V, Dévényi A, Sarlós I (eds.), PTE Grastyán Endre Szakkollégiuma, Pécs, pp.: 203-209, 2008.

**Péczely L.**, Oláh-Várady K, Lénárd L: A ventrális pallidumba injektált dopamin D1 agonisták szerepe a tanulási folyamatokban. In: V. Országos Interdiszciplinális Grastyán Konferencia tanulmánykötete, Rab V, Dévényi A, Sarlós I (eds.), PTE Grastyán Endre Szakkollégiuma, Pécs, pp.: 210-212, 2008.

László, K., R. Bárdosi, **L. Péczely**, Á. Molnár, S. Sánta, K. Tóth, E. Kertes, K. Oláh-Várady, L. Lénárd: The role of neurotensin and interaction in positive reinforcement. *Acta Physiologica Hungarica*, 96(1): 96-97, 2009.

László, K., Á. Molnár, K. Tóth, **L. Péczely**, E. Kertes, L. Lénárd: The role of neurotensin and dopamine interaction in spatial learning mechanism. 12<sup>th</sup> Meeting of HNS, Budapest, January, 2009. P:145, doi: 10.33.89/conf.neuro.01.2009.04.097

László, K., Á. Molnár, K. Tóth, E. Kertes, **L. Péczely**, L. Lénárd: The role of neurotensin and dopamine interaction in passive avoidance learning. *Acta Physiologica Hungarica*, 97(1): 119, 2010.

László, K., J. Tenk, K. Tóth, E. Kertes, T. Ollmann, **L. Péczely**, L. Lénárd: The role of intra-amygdaloid neurotensin receptor 1 and dopamine D2 receptor in spatial learning mechanism. *Acta Physiol. Hung.*, 97(4): 454, 2010.

László, K., K. Tóth, E. Kertes, **L. Péczely**, T. Ollmann, L. Lénárd: The role of intraamygdaloid neurotensin receptor1 in Morris water maze paradigm. P6-21. *Frontiers in Neuroscience*. Conference Abstract: IBRO International Workshop 2010. doi: 10.3389/conf.fnins.2010.10.00167

**Péczely, L.**, T. Ollmann, K. László, K. O-Várady, L. Lénárd: Role of D1 dopaminergic receptors in the ventral pallidum in passive avoidance learning. P6-25. *Frontiers in Neuroscience*. Conference Abstract: IBRO International Workshop 2010. doi: 10.3389/conf.fnins.2010.10.00180

Kovács, A., K. László, T. Ollmann, **L. Péczely**, L. Lénárd: Effects of intraamygdaloid microinjections of RFRP-3 on liquid food intake of rats. *Acta Physiologica*, 202(Suppl 684): 59-60, P44, 2011.

László, K., A. Madarassy-Sz, Á. Kiss, K. Tóth, T. Ollmann, **L. Péczely**, E. Kertes and L. Lénárd: The role of neurotensin and dopamine interaction in conditioned place preference. 13<sup>th</sup> Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, January, Budapest, Hungary, 2011. P.6-6, *Frontiers in Neuroscience*, (doi: 10.3389/conf.fnins.2011.84.00168)

László, K., A. Madarassy-Sz, K. Tóth, T. Ollmann, **L. Péczely**, E. Kertes and L. Lénárd: The role of intraamygdaloid neurotensin in conditioned place preference test and in elevated plus maze test. *Acta Physiologica*, 202(Suppl 684): 68-69, P53, 2011.

Ollmann, T., **L. Péczely**, K. László, A. Kovács and L. Lénárd: Role of neurotensin injected into the ventral pallidum in open field and in conditioned place preference test. 13<sup>th</sup> Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, January, Budapest, Hungary, 2011. P.6-24, *Frontiers in Neuroscience*, (doi: 10.3389/conf.fnins.2011.84.00010)

Ollmann, T., **L. Péczely**, K. László, A. Kovács and L. Lénárd: Effects of neurotensin and neurotensin receptor conditioned place preference test. *Acta Physiologica*, 202(Suppl 684): 89, P63, 2011.

**Péczely, L.**, Á Szabó, T. Ollmann, K. László, A. Kovács, L. Lénárd: The role of D2 dopamine receptors of the ventral pallidum and nucleus accumbens in passive avoidance learning mechanisms. *Acta Physiologica*, 202(Suppl 684): 97, P70, 2011.

Kovács, A., K. László, T. Ollmann, **L. Péczely**, O. Zhizhina, L. Lénárd: Intraamygdaloid RFRP-3 results in food intake decrease in rats. *Clinical Neuroscience*, 65(S1): 38, 2012.

László, K., A. Madarasy-Szücs, P. Kupó, A. Oroszlány, K. Tóth, T. Ollmann, **L. Péczely**, E. Kertes, L. Lénárd: The role of neurotensin and dopamine interaction in passive avoidance learning mechanisms. *Clinical Neuroscience*, 65(S1): 40-41, 2012.

## 8.4. Előadások és konferencia absztraktok

Oláhné V.K., E. Kertes, K. László, **L. Péczely**, B. Berta, L. Lénárd: Ventral pallidal learning mechanisms: The role of D1 receptors. *International IBRO Workshop*, Budapest, 2006.

**Péczely, L.**, K. Oláh-Várady, L. Lénárd: A ventrális pallidum dopaminergiás mechanizmusainak szerepe a tanulási folyamatban. IV. Országos Interdiszciplinális Grastyán Konferencia, Pécs, április 26-28., p.: 30, 2006.

**Péczely, L.**, K. Oláh-Várady, L. Lénárd: A ventrális pallidum D1 receptorainak szerepe a tanulásban. PTE-ÁOK Tudományos Diákköri Konferencia, Pécs, március 30.- április 1., p.: 88, 2006.

Oláhné Várady K., **L. Péczely**, K. László, E. Kertes, B. Berta, L. Lénárd: A ventrális pallidumba injektált D1 receptor antagonisták megszünteti a D1 receptor agonista tanulást fokozó hatását. *A MÉT LXXI. Vándorgyűlése*, Pécs, P53, p.: 219, 2007.

**Péczely, L.**, K. Oláh-Várady, L. Lénárd: Motiváció és tanulás. V. Országos Interdiszciplinális Grastyán Konferencia, Pécs, április 18-20., p.: 47, 2007.

Bárdosi, R., **L. Péczely**, Á. Molnár, Sz. Sánta: A dopamin rendszer szerepe a neurotensin pozitív megerősítő hatásában. PTE-ÁOK Tudományos Diákköri Konferencia, Pécs, április 3-5., p.: 61, 2008.

László, K., R. Bárdosi, **L. Péczely**, Á. Molnár, Sz. Sánta, K. Oláh-Várady, E. Kertes, K. Tóth, L. Lénárd: Neurotenzin-dopamin interakciók jelentősége a megerősítés folyamataiban. A MÉT LXXII. Vándorgyűlése, Debrecen, p.: 86, 2008.

**Péczely, L.**, K. Oláh-Várady, L. Lénárd: A ventrális pallidumba injektált D1 és D2 dopamin receptor agonisták hatása passzív elhárító tanulásban. VI. Országos Interdiszciplinális Grastyán Konferencia, Pécs, p.: 48, március 26-28., 2008.

**Péczely, L.**, R. Bárdosi, Sz. Sánta, Á. Molnár: A ventrális pallidumba injektált D1 és D2 dopamin receptor agonisták hatása Morris-féle úsztatási tesztben. PTE-ÁOK Tudományos Diákköri Konferencia, Pécs, április 3-5., p.: 149, 2008.

Ollmann, T., **L. Péczely**, K. László: The role of D1 and D2 dopaminergic receptors of the ventral pallidum in spatial learning. VII. Országos Interdiszciplinális Grastyán Konferencia. Pécs, március 23-25., p.: 77, 2009.

Ollmann, T., **L. Péczely**: Role of D1 dopaminergic receptors in the ventral pallidum in learning and memory processes. Nemzetközi Tudományos Konferencia, Izsevszk, Udmurt Köztársaság, április 20-23., pp.: 328-329, 2009.

Kovács, A., N. Bencze, K. László, T. Ollmann, **L. Péczely**, O. Zhizhina, L. Lénárd: Intraamygdaloid RFRP-1 microinjections results in food intake decrease in rats. 8<sup>th</sup> FENS Forum of Neuroscience, July, 14-18, Barcelona, p.: 513, 2012.

Kovács, A., K. László, N. Bencze, O. Zhizhina, T. Ollmann, **L. Péczely**, L. Lénárd: Az amygdala centrális magjába injektált RFRP-1 hatása helypreferencia tesztben és emelt keresztállás tesztben. Magyar Anatómus Társaság, a Magyar Biofizikai Társaság, a Magyar Élettani Társaság, és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Vándorgyűlése, Debrecen, június 10-13. p.: 132, 2012.

László, K., A. Madarassy-Szűcs, P. Kupó, A. Oroszlány, K. Tóth, T. Ollmann, **L. Péczely**, E. Kertes, L. Lénárd: The role of neurotensin and dopamine interaction in spatial learning mechanisms. 8<sup>th</sup> FENS Forum of Neuroscience, July, 14-18, Barcelona, p.: 527, 2012.

László, K., A. Madarassy-Szűcs, K. Tóth, T. Ollmann, **L. Péczely**, E. Kertes, L. Lénárd: Intraamygdaloid neurotenzin-1 receptor és dopamin D1 receptor szerepe megerősítési folyamatok szabályozásában. Magyar Anatómus Társaság, a Magyar Biofizikai Társaság, a Magyar Élettani Társaság, és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Vándorgyűlése, Debrecen, június 10-13. p.: 137, 2012.

Ollmann, T., E. Berente, Á. Szabó, Á. Gubik, **L. Péczely**, K. László, A. Kovács, L. Lénárd: A ventrális pallidum neurotenzin 1 receptorainak szerepe a pozitív megerősítési folyamatokban. Magyar Anatómus Társaság, a Magyar Biofizikai Társaság, a Magyar Élettani Társaság, és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Vándorgyűlése, Debrecen, június 10-13. p.: 162, 2012.

Ollmann, T., Á. Szabó, E. Berente, **L. Péczely**, K. László, A. Kovács, L. Lénárd: Neurotenzin injected into the ventral pallidum results in conditioned place preference. 8<sup>th</sup> FENS Forum of Neuroscience, July, 14-18, Barcelona, p.: 518, 2012.

**Péczely, L.**, Á. Szabó, Á. Gubik, T. Ollmann, K. László, A. Kovács, L. Lénárd: D2 dopamine receptors of the basal forebrain are involved in passive avoidance learning mechanisms. 8<sup>th</sup> FENS Forum of Neuroscience, July, 14-18, Barcelona, p.: 518, 2012.

Kovács, A., K. László, N. Bencze, O. Zhizhina, T. Ollmann, **L. Péczely**, L. Lénárd: Effects of intraamygdaloid microinjections of RFRP peptides in conditioned place preference test. XIV. Conference

of the Hungarian Neuroscience Society, January 17-19, 2013, Budapest, Hungary, Abstract Book P7.15. 2013.

Kovács, A., K. László, N. Bencze, O. Zagoracz, T. Ollmann, **L. Péczely**, L. Lénárd: Effects of RFRP peptide microinjections into the central nucleus of amygdala in conditioned place preference test. II. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia, Pécs, május 15-17., p.: 237, 2013.

Kovács, A., K. László, O. Zagoracz, N. Bencze, T. Ollmann, **L. Péczely**, L. Lénárd: Intraamygdaloid microinjection of RFRP-1 influences passive avoidance learning. A Magyar Élettani, Farmakológiai és Mikrocirkulációs Társaság 2013. évi közös Tudományos Kongresszusa, Budapest, június 5-8. A-0153, p.: 219, 2013.

Ollmann, T., **L. Péczely**, K. László, A. Kovács, R. Gálosi, L. Lénárd: A ventrális pallidumba injektált neurotensin magatartási hatásainak vizsgálata. In: II. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia, Pécs, május 15-17., p.: 238, 2013.

**Péczely L.**, T. Ollmann, A. Kovács, K. László, R. Gálosi, L. Lénárd : Role of ventral pallidal dopamine receptors in conditioned place preference. 2nd International Doctoral Workshop on Natural Sciences, Pécs, szeptember 11-12., pp.: 42-43, 2013.

**Péczely L.**, T. Ollmann, A. Kovács, K. László, R. Gálosi, L. Lénárd: A ventrális pallidum dopamin receptorainak szerepe a tanulási folyamatokban. II. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia, Pécs, május 15-17., p. 133, 2013.

Kállai, V., R. Gálosi, A. Tóth, Z. Petykó, T. Ollmann, **L. Péczely**, A. Kovács, J. Kállai, I. Szabó, L. Lénárd: The MAM-E17 rat model of schizophrenia: Behavioral examinations. IBRO Workshop, Debrecen 16-17. January, Hungary, P77, 2014.

Kovács, A., K. László, O. Zagoracz, T. Ollmann, **L. Péczely**, L. Lénárd: Effects of intraamygdaloid microinjections of RFRP peptides on passive avoidance learning in rats. IBRO Workshop, Debrecen 16-17. January, Hungary, P81, 2014.

Ollmann, T., E. Berente, **L. Péczely**, K. László, A. Kovács, R. Gálosi, Z. Karádi, L. Lénárd: Effects of neurotensin microinjection in the ventral pallidum on anxiety. IBRO Workshop, Debrecen 16-17. January, Hungary, P87, 2014.

**Péczely, L.**, Á. Szabó, T. Ollmann, K. László, A. Kovács, R. Gálosi, Z. Karádi, L. Lénárd: The role of D2 dopamine receptors of the ventral pallidum in motivational and learning processes. IBRO Workshop, Debrecen 16-17. January, Hungary, P88, 2014.