

**Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola**

**A SUBSTANCE P MAGATARTÁSI HATÁSAI AZ  
AMYGDALA-BAN ÉS A GLOBUS PALLIDUSBAN**

**Doktori (PhD) Értekezés Tézisei**

**KERTES ERIKA**

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

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

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

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM  
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR**

**Pécs, 2009**



## 1. BEVEZETÉS

Jelen dolgozat tárgya egy neuropeptid, a substance P magatartási hatásainak vizsgálata két agyterületen, a globus pallidusban és az amygdala-ban. Az állatok (és emberek) magatartásán általában azon változások összességét értjük, amelyek az egyed mozgásmintázatában és belső állapotában megjelennek, a dolgozatban azonban elsősorban a jutalmazásos illetve büntető szituációban történő tanulásra, és memóriára fókuszálunk. Balesetek, vagy agyi keringési zavarok miatt kialakuló léziók, valamint egyes neurodegeneratív betegségek következtében sérülhet a tanulás, vagy az emlékezés képessége. A 65 évnél idősebb korosztály 10-15 %-a szenved a tanulásra, emlékezésre és gondolkodásra való képesség valamilyen mértékű hanyatlásában, így ez gyakori és súlyos probléma.

A globus pallidus (GP) régóta munkacsoportunk vizsgálatának tárgya. Mára kiderült, hogy e struktúra nem csak az extrapyramidalis motoros rendszer fontos része, hanem szerepe lehet percepció, motiváció, tanulási és memóriefolyamatok szabályozásában is [28,30,45]. A GP elektrolitikus vagy excitotoxikus lézióját követően tanulási nehézséget írtak le számos paradigmában, többek között aktív és passzív elhárító szituációban, Morris-féle úsztatási tesztben, radiális labirintusban, vagy vizuális és nem-vizuális diszkriminációs tanulási paradigmában [13,14,28,34]. Számos állatkísérletes irodalmi adat támasztja alá a GP szerepét a jutalmazásos tanulásban is, emberben pedig szelektív kétoldali lézióját követően a motoros szimptomák mellett anhedoniát, depressziót, és a korábban fennállt drog-függőség megszűnését írták le [29,33,36]. Számos vizsgálat igazolta, hogy a GP ventralis-medialis és dorsalis-lateralis része morfológiailag és funkcionálisan is eltérő. A ventromedialis GP-t átmeneti területnek tekintik a dorsalis, motoros pallidum és a ventralis, limbikus pallidum között [16,35,37].

A tanulási- és memóriefolyamatok szabályozásában többek között az amygdala (AMY) jelentőségét emeli ki az irodalom. Az AMY a limbikus rendszer részeként fontos szerepet játszik továbbá a motivációs és emocionális folyamatokban, valamint jelentős a *szorongással* kapcsolatos viselkedés szabályozásában [7,17,18]. Diszfunkciója feltehetően hozzájárul a generalizált szorongásos megbetegedés kialakulásához [17]. Az AMY részt vesz továbbá a tanulási-, és memóriefolyamatok szabályozásában, a munkamemória vagy epizodikus *memória* egyik fontos struktúrája [40]. Az AMY számos, a memóriát befolyásoló rendszerre hatással van, valószínűleg ezek működésének

módosításával modulálja a más agyterületeken való emléknym-raktározást [15,31]. Az AMY jelentős továbbá a *pozitív megerősítés* és jutalmazás folyamatainak szabályozásában is [53]. Számos adat támasztja alá e struktúra szerepét a természetes jutalmak és az addiktív drogok hatásainak közvetítésében [1,26,38]. Az AMY funkcionálisan, és struktúráját tekintve is heterogén, számos adat utal a centrális (ACE) és a basolateralis (ABL) magok eltérő szerepére a fent említett folyamatokban [2,15,18,38,44,52].

A tanulási- és memóriefolyamatok szabályozásában főként az acetylcholinerg (ACh), és dopaminerg (DA) rendszereknek tulajdonítottak szerepet, napjainkra azonban egyre fontosabbá vált egyes neuropeptidok, közöttük a substance P (SP) moduláló hatásának vizsgálata is. Az SP a *tachykininek* családjába tartozó, nem-emplős fajokban és emlősökben is azonosított, tizenegy aminosavból álló neuropeptid [9]. Három típusú receptorát találták meg perifériás szövetekben és az idegrendszerben is, a neurokinin (NK)1, NK2 és NK3 receptorokat [10]. Az SP legnagyobb affinitással az NK1 receptorhoz kötődik, azonban mindhárom receptorhoz képes kötni és azon keresztül hatást kifejteni [10,41]. Az SP számos magatartási folyamatot befolyásol, igazolták hatását a *tanulásra* többek között passzív és aktív elhárító szituációban, mind perifériás, mind centrális beadást követően [22,27]. *Pozitív megerősítő* hatását leírták helypreferencia tesztben perifériás injekcióját követően, valamint a lateralis hypothalamusba, a medialis septumba, illetve a ventralis pallidumba injektálva [20,23,25,47]. Az SP-nek szerepe van továbbá a félelemmel, *szorongással* kapcsolatos magatartás szabályozásában. Mind szorongás-fokozó, mind szorongásoldó hatását leírták, a beadás helyétől és az alkalmazott dózistól függően [12,24,48]. Az SP hatásai, a többi peptidhez hasonlóan, fordított U-alakú dózis-hatás összefüggést mutattak [20,48]. Az SP számos neurotransmitter-rendszerrel kapcsolatban áll, modulálja felszabadulásukat, illetve hatásukat különböző agyterületeken [5,6,11,21,49]. Több betegség kapcsán igazolták az SP-tartalom változását bizonyos agyterületeken, így feltehetően szerepe van egyes neurodegeneratív betegségek kialakulásában [3,4,8,54]. Az SP és receptorai a központi idegrendszerben kiterjedten előfordulnak, közöttük a GP, ACE és ABL területén is kimutathatóak [19,42,43]. Az SP hatása azonban az említett magatartási folyamatokra a GP és az AMY területén nem ismert.

*A fenti adatok alapján kísérleteinkben arra kerestük a választ, hogy az SP hogyan befolyásolja a tanulási- és memória-folyamatokat ezen agyterületeken. Szelektív NK1 receptor antagonistá alkalmazásával próbáltuk igazolni e receptorok szerepét az SP hatásainak közvetítésében.*

## **2. CÉLKITŰZÉSEK**

1. Kimutatták az SP pozitív megerősítő hatását több agyterületen. A GP ventralis-medialis területének a mozgás-szabályozás mellett szerepe van a jutalmazásos tanulásban. Az ACE és ABL fontos szerepet játszik a jutalmazó - pozitív megerősítő folyamatokban, és egyes pszichostimulánsok hatásának közvetítésében. Ezért vizsgáltuk a GP ventromedialis részébe, valamint az AMY e két magjába adott SP pozitív megerősítő hatását Helypreferencia tesztben.
2. A Helypreferencia teszt során az állatok az apparátus egy adott részében több időt töltenek, mint a többi részen. Ez lehetne hipoaktivitás következménye is, amely magyarázható lehet az adott anyag szorongás-keltő, -fokozó hatásával. Az SP-nek mind szorongás-fokozó, mind szorongásoldó hatását kimutatták, eltérő agyterületekre adva, különböző dózisban. Ezért Emelt keresztpalló tesztben megvizsgáltuk, hogy a fenti struktúrákba injektált SP-nek van-e hatása az állatok szorongására.
3. A GP elektrolitikus és excitotoxikus lézióit követően tanulási zavarokat mutattak ki passzív és aktív elhárító paradigmákban. Az AMY egyes magjainak fontos szerepet tulajdonítanak a büntető szituációkban történő tanulási folyamatokban. Kimutatták továbbá az SP tanulást serkentő és rontó hatását is passzív és aktív elhárító tanulás során. Vizsgáltuk ezért a GP-be, az ACE-ba és az ABL-be adott SP hatását a tanulásra Passzív elhárító paradigmában, gyenge sokkot alkalmazva. Megvizsgáltuk továbbá az SP hatását a memóriára Passzív elhárító paradigmában, erős sokk adását követően.
4. Mind a GP-ben, mind az ACE-ban és az ABL-ben NK1 receptorok közepes-nagy denzitásban előfordulnak. Ezért NK1 receptor antagonistá előkezeléssel próbáltuk igazolni e receptorok szerepét az SP jutalmazó - pozitív megerősítő, anxiolitikus vagy anxiogén, valamint tanulást módosító hatásának közvetítésében.

### 3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

#### 3.1. Kísérleti állatok

Vizsgálatainkhoz összesen 570 db, 280-320 g testtömegű, hím Wistar patkányt használtunk. Az állatokat az állatházban külön ketrecekben helyeztük el, ahol 12-12 óra világos-sötét periódus váltotta egymást. A klimatizált hőmérséklet  $22 \pm 2$  °C, a páratartalom  $55 \pm 10$  % volt. A patkányok vizet és szilárd tápot (CRLT/N egységes rágcsálótáp, Bioplan Bt., Budapest, Magyarország) szabadon fogyaszthattak. A magatartási tesztek a nappali periódusban végeztük, 08:00 és 17:00 h között. Az állatokat az egyetemen ill. a nemzetközileg érvényes állatetikai szabványoknak megfelelően kezeltük (Pécsi Tudományegyetem, ill. European Union Council Directive 86/609/EEC, National Institutes of Health Guidelines for Laboratory Animals).

#### 3.2. Műtétek

Sztereotaxikus műtétek során bilaterálisan 22 gauge (0,644 mm) külső átmérőjű rozsdamentes acél vezetőkanülöket ültettünk be a GP ventralis részéhez, az ACE-hoz, és az ABL-hez, a kanülök vége 1 mm-rel a célterület fölött volt. A koordináták Paxinos és Watson sztereotaxikus atlasza [39] szerint a következők voltak : GP: AP: -1,4 mm, ML:  $\pm 3,4$  mm, DV: -6,4 mm; ACE: AP: -2,3 mm, ML:  $\pm 4,1$  mm, DV: -6,5 mm; ABL: AP: -2,8 mm, ML:  $\pm 5,0$  mm, DV: -6,6 mm.

#### 3.3. Anyagok

Kísérleteink során az SP (S 6883, Sigma-Aldrich Co.) 10 ng-os és 100 ng-os (7,42 és 74,2 pmol) dózisát injektáltuk bilaterálisan, 0,4  $\mu$ l térfogatban. A peptidet 0,01 M Na-acetátot és 0,01 M foszfát puffert tartalmazó fiziológiás NaCl oldatban oldottuk fel (pH 7,4). A kontroll állatok ezt a vivőanyagot kapták (*Veh1*), az SP injekciókkal azonos térfogatban. Az NK1 receptor antagonistá W-103 (WIN51,708 (W-103, Sigma-Aldrich Co.) 5 ng (11,4 pmol) dózisát használtuk szintén 0,4  $\mu$ l-ben. Az antagonistát 0,3 % dimetil-szulfoxidot és 0,01 M foszfát puffert tartalmazó fiziológiás NaCl oldatban oldottuk fel (pH 7,4), ezt az oldatot (*Veh2*) injektáltuk a Kontroll állatok esetében bilaterálisan az antagonistá injekciókkal azonos térfogatban. Az oldatokat tartalmazó csöveket a kísérletek ideje alatt + 4 °C-on tartottuk.

Az SP-vel végzett kísérletek során a következő csoportokba soroltuk a patkányokat: SP 10 ng: 10 ng SP-t kapott állatok, SP 100 ng: 100 ng SP-t kapott állatok, Kontroll: *Veh1*-et kapott állatok. Az NK1 receptor antagonistával végzett kísérletek során a következő csoportokat alakítottuk ki: ANT: 5 ng WIN51,708 antagonistával és az SP vivőanyagával kezelt csoport (antagonista + *Veh1*), ANT+SP: 5 ng NK1 receptor antagonistával előkezelt 10 ng SP-t kapott csoport (antagonista + SP), SP: az antagonista vivőanyagát és 10 ng SP-t kapott csoport (*Veh2* + SP), Kontroll: csak vehiculum injekciót kapott csoport (*Veh2* + *Veh1*). Az antagonista vagy *Veh2* beadása mindig 15 perccel az SP vagy *Veh1* injekciók előtt történt.

### **3.4. Magatartási tesztek**

A kísérleteket hangszigetelt kísérleti szobában végeztük. Az állatok viselkedését jellemző paramétereket az 'EthoVision Basic' számítógépes program segítségével mértük (Noldus Information Technology b.v., Wageningen, Hollandia).

#### **3.4.1. Helypreferencia teszt**

Kísérleteink során a Huston és munkacsoportja által kidolgozott, úgynevezett „corral” (karám) -metódust alkalmaztuk [20]. A Habituáció során a patkányok 10 percig (600 s) szabadon mozoghattak az egész dobozban. Ekkor mértük az egyes kvadránsokban töltött időt. Ezután két egymást követő napon történt a Kondicionálás. Ezek során azt a kvadránst választottuk ki a társításra, amelyben az állat a Habitúció során nem a legtöbb, de nem is a legkevesebb időt töltötte (*Kezelő kvadráns*). Az állatokat, a bilaterális mikroinjekciókat követően azonnal, 15 percre (900 s) a Kezelő kvadránsba zártuk, egy plexi térelválasztó lap segítségével. A Teszt során a plexi térelválasztó lapot eltávolítottuk, majd a patkányok - anyagbeadás nélkül - 10 percig (600 s) újra szabadon mozoghattak az egész dobozban. Ekkor megint mértük az egyes kvadránsokban töltött időt. A helypreferencia kiépülésének kritériuma volt, hogy egy patkány legalább 25 %-kal több időt töltsön a Kezelő kvadránsban a Teszt során, mint a Habitúció során.

### **3.4.2. Emelt keresztpalló teszt ('Elevated plus-maze' teszt)**

Az állatokat 5 perccel a bilaterális injekciót követően az apparátus közepére helyeztük, majd 5 percig (300 s) figyeltük az állatok mozgását. Mértük a Zárt karon, a Nyitott karon és a Nyitott kar végén töltött *időt*, az ott *megtett út* hosszát, valamint a *belépések számát*. Kiszámoltuk a Nyitott karon töltött idő arányát a Zárt karon töltött időhöz viszonyítva, a Nyitott karra történő belépések számát a Zárt karra történő belépések számához viszonyítva, valamint az Összes belépések számát, amely a Zárt és Nyitott karra történő belépések számának összege. Mértük továbbá az állatok által 5 perc alatt *megtett út* teljes hosszát. E paraméterrel, valamint az Összes belépések számával az állatok általános aktivitását jellemeztük. Minden állatot csak egyszer teszteltünk.

### **3.4.3. Passzív elhárító teszt**

A Passzív elhárító tanulási teszt Habitúáció, Kondicionálás és Teszt ülésekből állt, amelyek maximum 3 percig (180 s) tartottak. A Habitúáció során az állatokat a nagyobb, világos dobozba helyeztük, majd az állatok szabadon mozoghattak az egész apparátusban. A Kondicionálás során az állatokat újra a világos dobozba helyeztük és mértük azt az időt másodpercekben, amely alatt beléptek a sötét sokkoló dobozba (*Belépési latencia*). Miután az állatok beléptek a sötét dobozba, bezártuk oda azokat, majd ezt követően háromszor 1 s-ig tartó elektromos áramütést (sokkot) kaptak. Kétféle kísérletben különböző erősségű áramütést alkalmaztunk: gyenge sokk esetén 0,5 mA-t, erős sokk esetén 2,0 mA-t. A sokk után, a patkányokat a dobozból kivéve, bilaterálisan injektáltuk a különböző anyagokat (SP, antagonistá vagy vehiculum). A Tesztek során az állatokat újra a világos dobozba helyeztük, és szintén mértük a Belépési latenciát. Az állatok ekkor nem kaptak áramütést. A gyenge sokkal (0,5 mA) végzett kísérletekben a Tesztek a Kondicionálást követően 24 órával (Teszt1) és egy héttel (Teszt2) végeztük. Az erős sokkal (2,0 mA) végzett kísérletekben a Kondicionálást követően 24 órával (Teszt1), egy héttel (Teszt2) és két héttel (Teszt3) végeztünk Tesztek.



### **3.5. Az adatok kiértékelése**

#### **3.5.1. Szövettan**

A kísérletek befejezését követően az állatokat uretán narkózisban először fiziológias sóoldattal, majd 10 %-os formaldehiddel transzkardiálisan perfundáltuk. A kivett agykból fagyasztó mikrotommal 40 µm-es metszeteket készítettünk és Krezil-ibolyával festettük. Az injekciók helyét Paxinos és Watson sztereotaxikus atlaszának felhasználásával rekonstruáltuk. Kizártuk a statisztikai analízisből azon állatokat, amelyek esetében a kanül nem a célterületen volt.

#### **3.5.2. Statisztika**

A mérési adatok statisztikai analízisét az 'SPSS 15.0 for Windows' programmal végeztük el. Kísérleti eredményeinket egy-szemponos és két-szemponos variancia-analízissel (ANOVA) vizsgáltuk, ezt követően 'post-hoc' Tukey tesztet végeztünk. Ahol a csoportok, vagy az ülések száma nem tette lehetővé, az eredmények összehasonlítására Student-féle független mintás t-próbát, illetve párosított t-próbát használtunk. Szignifikánsnak tekintettük a különbséget, ha a p érték 0,05 alatt volt.

## **4. EREDMÉNYEK**

### **4.1. Globus pallidus**

#### **4.1.1. Helypreferencia teszt**

A GP-be adott SP-t pozitív megerősítő hatásúnak találtuk Helypreferencia tesztben. A 10 ng dózisú SP hatására szignifikánsan nőtt a Kezelő kvadránsban töltött idő, míg a 100 ng-os dózis nem befolyásolta az állatok viselkedését. Az SP e jutalmazó- pozitív megerősítő hatása a specifikus NK1 receptor antagonistá WIN51,708 előkezeléssel kivédhető volt, így azt feltehetően NK1 receptorok közvetítik.

#### **4.1.2. Emelt keresztpalló teszt**

A GP-be adott SP-t szorongásoldó hatásúnak találtuk. A 10 ng dózisú SP hatására szignifikánsan nőtt a Nyitott karon, valamint a Nyitott kar végén töltött idő, és az ott megtett út, a kezelés ugyanakkor az állatok általános aktivitását nem változtatta meg. A nagyobb dózisú (100 ng) SP hatására ugyanakkor nem változott az állatok viselkedése az Emelt keresztpalló teszt során. A kis dózisú SP anxiolitikus hatása WIN51,708

előkezeléssel kivédhető volt, így a hatás közvetítésében feltehetően NK1 receptorok játszanak szerepet.

#### **4.1.3. Passzív elhárító teszt**

A GP-be adott kis dózisú SP tanulást facilitáló hatásának bizonyult. Gyenge sokk alkalmazásakor a 10 ng SP hatására szignifikánsan nőtt a Belépési latencia, amely jelzi, hogy ezek az állatok jobban tanultak. A 100 ng dózisú SP nem volt hatással az állatok tanulására e paradigmában. A kis dózisú SP tanulást javító hatása azonban rövidtávú volt, egy héttel a Kondicionálás után már nem volt szignifikáns különbség a csoportok teljesítménye között. Erős sokk esetén azonban ugyanez a dózis (10 ng) szignifikánsan csökkentette a Belépési latenciát, ami azt jelzi, hogy a kis dózisú SP valamilyen módon interferál a hosszú távú memória kialakulásával, vagy megtartásával.

## **4.2. Amygdala centralis mag**

### **4.2.1. Helypreferencia teszt**

Az ACE-ba adott SP pozitív megerősítő hatásának bizonyult Helypreferencia tesztben. A kis dózisú (10 ng) SP hatására szignifikánsan nőtt a Kezelő kvadránsban töltött idő. A nagyobb (100 ng) dózisú SP hatására nem változott az állatok viselkedése a teszt során. A 10 ng SP e jutalmazó - pozitív megerősítő hatását feltehetően NK1 receptorok közvetítik, mivel azt a specifikus NK1 receptor antagonistá előkezelés kivédte.

### **4.2.2. Emelt keresztpalló teszt**

Az ACE-ba adott SP szorongásoldó hatásának bizonyult. E struktúrában mind a kis dózisú (10 ng), mind a nagyobb dózisú (100 ng) SP hatására szignifikánsan nőtt a Nyitott karon, valamint a Nyitott kar végén töltött idő. A kezelések ugyanakkor nem változtatták meg az állatok általános aktivitását. Az SP szorongásoldó hatását a specifikus NK1 receptor antagonistá előkezelés nem függesztette fel, csak gyengítette. A Nyitott karon, valamint a Nyitott kar végén töltött idő, és az ott megtett út csökkent ugyan a WIN51,708-al történt előkezelés hatására, a különbség azonban nem volt szignifikáns. Az antagonistával történt előkezelés hatására azonban eltűnt a szignifikáns különbség a Kontrollokhoz képest. Ezen eredmények alapján az anxiolitikus hatás közvetítésében az

ACE-ban az NK1 receptorok csak részben játszanak szerepet, az ott kis számban előforduló NK3 receptoroknak is szerepük lehet abban.

#### **4.2.3. Passzív elhárító teszt**

Igazoltuk az ACE-ba adott SP tanulást facilitáló hatását. Gyenge sokk alkalmazásakor a kis dózisú (10 ng) SP hatására szignifikánsan nőtt a Belépési latencia, a 10 ng SP-vel kezelt csoport mind a nagy dózisú (100 ng) SP-vel kezelt, mind a Kontroll csoporthoz képest jobban tanult. Az SP tanulást javító hatása hosszabb távú volt, mint a GP esetében, egy héttel a Kondicionálás után is szignifikáns volt a különbség a csoportok között. Erős sokk alkalmazásakor az SP nem csökkentette a Belépési latenciát, ami szintén azt jelzi, hogy a kis dózisú SP az ACE-ban nem interferál a hosszú távú memóriával. Az SP tanulást serkentő hatását feltehetően NK1 receptorok közvetítik, mivel az a specifikus antagonistával előkezeléssel kivédhető volt.

### **4.3. Amygdala basolateralis mag**

#### **4.3.1. Helypreferencia teszt**

Az ABL-be adott SP-t nem találtuk pozitív megerősítő hatásúnak Helypreferencia tesztben. A kis dózisú (10 ng) SP hatására nem változott a Kezelő kvadránsban töltött idő, a nagyobb (100 ng) dózisú SP hatására kissé csökkent ez az idő, a különbség azonban nem volt szignifikáns.

#### **4.3.2. Passzív elhárító teszt**

Az ABL-be adott SP szintén tanulást serkentő hatásúnak bizonyult e paradigmában. A kis (10 ng) dózisú SP hatására szignifikánsan nőtt a Belépési latencia, az SP e hatása azonban rövidtávú volt, egy héttel a Teszt után már nem volt szignifikáns a különbség a csoportok teljesítménye között. A nagyobb dózisú (100 ng) SP nem volt hatással az álatok tanulására a Passzív elhárító teszt során.

## 5. DISZKUSSZIÓ

1. A Helypreferencia tesztek során igazoltuk a kis dózisú SP jutalmazó - pozitív megerősítő hatását a GP-ben és az ACE-ban, míg az ABL-ben nem találtuk pozitív megerősítőnek. Az ACE-ban és GP-ben kapott eredményeink megfelelnek azon irodalmi adatoknak, amelyek más agyi struktúrákban az SP pozitív megerősítő hatását igazolták [20,25,47]. Összhangban vannak továbbá azon számos irodalmi adattal is, amelyek alátámasztják a GP, illetve az ACE szerepét a pozitív megerősítő - jutalmazó folyamatok szabályozásában [1,26,29,33,36,38]. Az ABL-ben az SP egyik dóziséval sem sikerült pozitív megerősítő hatást kimutatnunk. Ez alapján feltehető, hogy bár az ABL részt vesz a jutalmazó folyamatok szabályozásában, amint azt számos irodalmi adat igazolja [26,46], az SP-nek azonban ebben nincs szerepe. Az ACE-ban és ABL-ben kapott eltérő eredmények magyarázata lehet egyrészt a két struktúra különböző szerepe a pozitív megerősítő folyamatokban, másrészt az eltérő afferens és efferens kapcsolatrendszer, és/vagy különböző SP-erg beidegzés, valamint az eltérő NK1 és NK3 receptor denzitások [42-44,50,51].

2. Az Emelt keresztpalló tesztek eredményei alapján az SP szorongásoldó hatású az ACE-ban és a GP-ben. A kis dózisú SP hatására nőtt a Nyitott karon, valamint a Nyitott kar végén töltött idő és az ott megtett út, mindkét struktúra esetében. A két struktúrát illetően azonban különbség volt az anxiolitikus hatások között. Az ACE esetében ugyanis a nagyobb dózisú SP is anxiolitikus hatásúnak bizonyult, a GP-ben ezzel szemben a 100 ng dózisú SP-nek nem volt sem anxiolitikus, sem anxiogén hatása. Kísérleteink eredményei alapján elmondhatjuk tehát, hogy az SP nem volt anxiogén hatású sem a GP-ben, sem az ACE-ban, az állatok tehát nem azért tartózkodtak többet a korábban nem preferált helyen a Helypreferencia teszt során, mert szorongtak. Kevés adat támasztja alá a GP szerepét a szorongással kapcsolatos magatartás szabályozásában [32]. Az általunk tapasztalt anxiolitikus hatás a GP-ben tehát az első irodalmi adatok egyike erre vonatkozóan.

3. Passzív elhárító kísérleteink eredményei igazolták az SP tanulást elősegítő hatását mind a GP-ben, mind az ACE-ban és az ABL-ben, büntető szituációban is. A kis dóziséű SP sokkot követő infúziója szignifikánsan fokozta a tanulást mindhárom struktúrában, míg a nagyobb dózis mindegyik esetben hatástalan volt. Eredményeink összhangban vannak számos irodalmi adattal, amelyek alátámasztják az SP, valamint a GP és az AMY e magjainak szerepét a tanulási- és memóriefolyamatok szabályozásában [13,14,22,27,31,40]. Az ACE és a GP azonban eltérő módon vesz részt e folyamatokban. Az SP a GP-be injektálva javította a tanulást gyenge sokkot követően, azonban valamilyen módon gátolta a hosszú-távú memóriába írást, vagy az emléknymok megtartását. E hatást az erős sokkal végzett kísérletekben is igazoltuk. Az ACE-ba adott SP elősegítette a tanulást, azonban nem rontotta az emléknymok megtartását, sem a gyenge sokkal, sem az erős sokkal végzett kísérletek során. Azon mechanizmusok tehát, amelyeken keresztül az SP kifejti a tanulásra és a memóriefolyamatokra gyakorolt pozitív hatását, különbözőek az ACE és a GP esetében. Annak eldöntésére, hogy az SP az ABL-ben is interferál-e a hosszú távú memória kialakulásával, szükséges lenne elvégezni a Passzív elhárító kísérletet erős sokkal ebben a struktúrában is.

Eredményeink alapján az SP pozitív megerősítő, anxiolitikus, valamint tanulást serkentő hatása dóziséűfüggő, a peptidekre jellemző fordított U-alakú dóziséű-hatás összefüggést mutat, a GP, az ACE és az ABL esetében is. A peptidek e dóziséű-hatás görbéje jól ismert az irodalomban [20,48].

4. További kísérleteinkben igazoltuk, hogy az SP pozitív megerősítő hatásának közvetítésében mind az ACE-ban, mind a GP-ben NK1 receptorok játszanak szerepet. Az SP jutalmazó - pozitív megerősítő hatását a specifikus NK1 receptor antagonistával történt előkezelés ugyanis mindkét struktúrában felfüggesztette. A GP-ben az SP anxiolitikus hatását szintén NK1 receptorok közvetítik, míg az ACE-ban feltehetően az NK1 receptorok mellett NK3 receptorok is szerepet játszhatnak e hatás közvetítésében. Az ACE-ban ugyanis, szemben a GP-ben kapott eredményeinkkel, az NK1 receptor antagonisták csak gyengítette, de nem gátolta meg teljes mértékben az SP hatásának kialakulását. Az ACE esetében igazoltuk továbbá, hogy Passzív elhárító paradigmában az SP tanulást facilitáló hatásának közvetítésében NK1 receptorok játszanak szerepet, mivel specifikus NK1 receptor antagonistával az SP e hatása felfüggeszthető volt.

Az SP számos neurotranszmitter-rendszerrel kapcsolatban áll. Pozitív megerősítő hatásának kialakulásában valószínűleg a mezolimbikus DA rendszerrel való interakciója játszhat szerepet [6]. Nem zárható ki azonban, hogy az SP ACh-erg rendszerrel való kölcsönhatása fontos e jutalmazó mechanizmusban [5]. Az SP befolyásolta a szorongással kapcsolatos magatartást, ebben a szerotoninerg, opiáterg, és/vagy GABA-benzodiazepin rendszerekkel való interakcióinak szerepét feltételezhetjük irodalmi adatok alapján [11,21,49]. A büntető szituációban tapasztalt tanulást serkentő hatás létrejöttében szintén elsősorban az SP DA-erg és ACh-erg idegelemekkel való kapcsolata játszhat szerepet. E mechanizmusok pontosabb megismeréséhez azonban további kísérletek szükségesek.

Az SP szerepet játszhat egyes neurodegeneratív megbetegedések patomechanizmusában. Az SP immunreaktivitás változását mutatták ki a GP-ben Parkinson-kóros és Huntington-kóros, továbbá schizophren betegekben [4,54], így feltehetően a GP SP-erg beidegzésének változása hozzájárul e betegségek kialakulásához. Az AMY-ban kimutatták az SP-szint változását Alzheimer-kóros, schizophren és depressziós betegek esetében [3,4,8], az AMY SP-erg idegelemei tehát szerepet játszhatnak a fenti betegségek létrejöttében. Az SP szerepének pontosabb megismerése így hozzájárulhat egyes neurodegeneratív megbetegedések patomechanizmusának jobb megértéséhez, és ezen keresztül újabb hatásos gyógyszerek tervezéséhez.

## 6. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] M.G. Baxter and E.A. Murray, The amygdala and reward, *Nat. Rev. Neurosci.* 3 (2002) 563-573.
- [2] Y. Ben-Ari, R.E. Zigmond and K.E. Moore, Regional distribution of tyrosine hydroxylase, norepinephrine and dopamine within the amygdaloid complex of the rat, *Brain Res* 87 (1975) 96-101.
- [3] W.C. Benzing, E.J. Mufson and D.M. Armstrong, Immunocytochemical distribution of peptidergic and cholinergic fibers in the human amygdala - their depletion in Alzheimer's-disease and morphologic alteration in nondemented elderly with numerous senile plaques, *Brain Res.* 625 (1993) 125-138.
- [4] W.H. Berrettini, D.R. Rubinow, J.I. Nurnberger, Jr., S. Simmons-Alling, R.M. Post and E.S. Gershon, CSF substance P immunoreactivity in affective disorders, *Biol Psychiatry* 20 (1985) 965-970.
- [5] F. Boix, M. Pfister, J.P. Huston and R.K.W. Schwarting, Substance-P decreases extracellular concentrations of acetylcholine in neostriatum and nucleus-accumbens in-vivo - possible relevance for the central processing of reward and aversion, *Behav. Brain Res.* 63 (1994) 213-219.
- [6] F. Boix, P. Sándor, P.J.C. Nogueira, J.P. Huston and R.K.W. Schwarting, Relationship between dopamine release in nucleus-accumbens and place preference induced by substance-P injected into the nucleus basalis magnocellularis region, *Neuroscience* 64 (1995) 1045-1055.
- [7] R.N. Cardinal, J.A. Parkinson, J. Hall and B.J. Everitt, Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 26 (2002) 321-352.
- [8] R. Carletti, M. Corsi, S. Melotto and L. Caberlotto, Down-regulation of amygdala preprotachykinin A mRNA but not H-3-SP receptor binding sites in subjects affected by mood disorders and schizophrenia, *European Journal of Neuroscience* 21 (2005) 1712-1718.
- [9] M.M. Chang and S.E. Leeman, Amino-acid sequence of substance P. , *Nature New Biol* 232 (1971) 86-87.
- [10] T.V. Dam, E. Escher and R. Quirion, Evidence for the existence of three classes of neurokinin receptors in brain. Differential ontogeny of neurokinin-1, neurokinin-2 and neurokinin-3 binding sites in rat cerebral cortex, *Brain Res* 453 (1988) 372-376.
- [11] M. Duzzioni, A.V. Calixto, F.S. Duarte and T.C. De Lima, Modulation of anxiety in rats evaluated in the elevated T-maze: evidence of the relationship between substance P and diazepam, *Behav Brain Res* 187 (2008) 140-145.
- [12] K. Ebner, N.M. Rupniak, A. Saria and N. Singewald, Substance P in the medial amygdala: emotional stress-sensitive release and modulation of anxiety-related behavior in rats, *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (2004) 4280-4285.
- [13] A. Ennaceur, Effects of lesions of the substantia innominata/ventral pallidum, globus pallidus and medial septum on rat's performance in object-recognition and radial-maze tasks: physostigmine and amphetamine treatments, *Pharmacol Res* 38 (1998) 251-263.
- [14] B.J. Everitt, T.W. Robbins, J.L. Evenden, H.M. Marston, G.H. Jones and T.E. Sirkia, The effects of excitotoxic lesions of the substantia innominata, ventral and dorsal globus pallidus on the acquisition and retention of a conditional visual discrimination: implications for cholinergic hypotheses of learning and memory, *Neuroscience* 22 (1987) 441-469.
- [15] M. Gallagher and P.C. Holland, The amygdala complex: multiple roles in associative learning and attention, *Proc Natl Acad Sci U S A* 91 (1994) 11771-11776.
- [16] C.R. Gerfen, *Basal Ganglia, The Rat Nervous System (Third Edition)*, Paxinos, G. (ed), San Diego: Elsevier Academic Press (2004) 455-508.

- [17] F.G. Graeff, M.C. Silveira, R.L. Nogueira, E.A. Audi and R.M. Oliveira, Role of the amygdala and periaqueductal gray in anxiety and panic, *Behav Brain Res* 58 (1993) 123-131.
- [18] C.V. Grijalva, E.D. Levin, M. Morgan, B. Roland and F.C. Martin, Contrasting effects of centromedial and basolateral amygdaloid lesions on stress-related responses in the rat, *Physiol Behav* 48 (1990) 495-500.
- [19] S.N. Haber and S.J. Watson, The comparative distribution of enkephalin, dynorphin and substance P in the human globus pallidus and basal forebrain, *Neuroscience* 14 (1985) 1011-1024.
- [20] R.U. Hasenöhrl, C. Frisch and J.P. Huston, Evidence for anatomical specificity for the reinforcing effects of SP in the nucleus basalis magnocellularis, *Neuroreport* 9 (1998) 7-10.
- [21] R.U. Hasenöhrl, P. Gerhardt and J.P. Huston, Naloxone blocks conditioned place preference induced by substance P and [pGlu6]-SP(6-11), *Regul Pept* 35 (1991) 177-187.
- [22] R.U. Hasenöhrl, P. Gerhardt and J.P. Huston, Substance P enhancement of inhibitory avoidance learning: mediation by the N-terminal sequence, *Peptides* 11 (1990) 163-167.
- [23] R.U. Hasenöhrl, P. Gerhardt and J.P. Huston, Evidence for dose-dependent positively and negatively reinforcing effects of the substance P C-terminal analog DIME-C7, *Neuropeptides* 17 (1990) 205-211.
- [24] R.U. Hasenöhrl, O. Jentjens, M.A. De Souza Silva, C. Tomaz and J.P. Huston, Anxiolytic-like action of neurokinin substance P administered systemically or into the nucleus basalis magnocellularis region, *Eur J Pharmacol* 354 (1998) 123-133.
- [25] M.S. Holzhauser-Oitzl, K. Boucke and J.P. Huston, Reinforcing properties of substance P in the lateral hypothalamus revealed by conditioned place preference, *Pharmacol Biochem Behav* 28 (1987) 511-515.
- [26] E.H. Hsu, J.P. Schroeder and M.G. Packard, The amygdala mediates memory consolidation for an amphetamine conditioned place preference, *Behav Brain Res* 129 (2002) 93-100.
- [27] J.P. Huston and U. Staubli, Post-trial injection of substance P into lateral hypothalamus and amygdala, respectively, facilitates and impairs learning, *Behav Neural Biol* 27 (1979) 244-248.
- [28] M. Jeljeli, C. Strazielle, J. Caston and R. Lalonde, Effects of electrolytic lesions of the lateral pallidum on motor coordination, spatial learning, and regional brain variations of cytochrome oxidase activity in rats, *Behav Brain Res* 102 (1999) 61-71.
- [29] M. Joshua, A. Adler, B. Rosin, E. Vaadia and H. Bergman, Encoding of probabilistic rewarding and aversive events by pallidal and nigral neurons, *J. Neurophysiol.* 101 (2009) 758-772.
- [30] L. Lénárd, Z. Karádi, I. Szabó and Z. Hahn, Pallidal mechanisms in the organizations of feeding and sensorimotor integration, *Recent Developments of Neurobiology in Hungary. IX. Akadémiai Kiadó, Budapest* (1982) 79-113.
- [31] J.L. McGaugh, L. Cahill and B. Roozendaal, Involvement of the amygdala in memory storage: Interaction with other brain systems, *Proc Nat Acad Sci USA* 93 (1996) 13508-13514.
- [32] I.S. McGregor, K.J. Clemens, G. Van der Plasse, K.M. Li, G.E. Hunt, F. Chen and A.J. Lawrence, Increased anxiety 3 months after brief exposure to MDMA ('Ecstasy') in rats: Association with altered 5-HT transporter and receptor density, *Neuropsychopharmacology* 28 (2003) 1472-1484.
- [33] J.M. Miller, S.R. Vorel, A.J. Tranguch, E.T. Kenny, P. Mazzoni, W.G. van Gorp and H.D. Kleber, Anhedonia after a selective bilateral lesion of the globus pallidus, *Am. J. Psychiat.* 163 (2006) 786-788.
- [34] M. Miyamoto, M. Shintani, A. Nagaoka and Y. Nagawa, Lesioning of the rat basal forebrain leads to memory impairments in passive and active avoidance tasks, *Brain Res* 328 (1985) 97-104.



- [35] Y. Oomura, T. Nakamura and S.K. Manchanda, Excitatory and inhibitory effects of globus pallidus and substantia nigra on the lateral hypothalamic activity in the rat, *Pharmacol Biochem Behav* 3 (1975) 23-36.
- [36] G. Panagis, E. Miliareisis, Y. Anagnostakis and C. Spyraiki, Ventral pallidum self-stimulation: a moveable electrode mapping study, *Behav Brain Res* 68 (1995) 165-172.
- [37] A. Parent and L.N. Hazrati, Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry, *Brain Res Brain Res Rev* 20 (1995) 128-154.
- [38] J.A. Parkinson, T.W. Robbins and B.J. Everitt, Dissociable roles of the central and basolateral amygdala in appetitive emotional learning, *Eur J Neurosci* 12 (2000) 405-413.
- [39] G. Paxinos and C. Watson, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* 2nd edition, New York, Academic Press, (1986).
- [40] M.A. Peinado-Manzano, The role of the amygdala and the hippocampus in working memory for spatial and non-spatial information, *Behav Brain Res* 38 (1990) 117-134.
- [41] D. Regoli, A. Boudon and J.L. Fauchere, Receptors and antagonists for substance P and related peptides, *Pharmacol Rev* 46 (1994) 551-599.
- [42] G.W. Roberts, P.L. Woodhams, J.M. Polak and T.J. Crow, Distribution of neuropeptides in the limbic system of the rat: the amygdaloid complex, *Neuroscience* 7 (1982) 99-131.
- [43] M. Saffroy, Y. Torrens, J. Glowinski and J.C. Beaujouan, Autoradiographic distribution of tachykinin NK2 binding sites in the rat brain: Comparison with NK1 and NK3 binding sites, *Neuroscience* 116 (2003) 761-773.
- [44] P. Sah, E.S.L. Faber, M.L. De Armentia and J. Power, The amygdaloid complex: anatomy and physiology, *Physiol. Rev.* 83 (2003) 803-834.
- [45] P. Sándor, G. Sándor, Z. Karádi, A. Hajnal and L. Lénárd, Learning and motor disturbances after microelentophoretic application of kainic acid into the globus pallidus., Abstracts of the 15th Annual Meeting of ENA/24th annual Meeting of EBBS, Munich 2317 (1992) 1541.
- [46] R.E. See, P.J. Kruzich and J.W. Grimm, Dopamine, but not glutamate, receptor blockade in the basolateral amygdala attenuates conditioned reward in a rat model of relapse to cocaine-seeking behavior, *Psychopharmacology* 154 (2001) 301-310.
- [47] U. Staubli and J.P. Huston, Central action of substance P: possible role in reward., *Behav Neural Biol* 43 (1985) 100-108.
- [48] R.M. Teixeira, A.R. Santos, S.J. Ribeiro, J.B. Calixto, G.A. Rae and T.C. De Lima, Effects of central administration of tachykinin receptor agonists and antagonists on plus-maze behavior in mice, *Eur J Pharmacol* 311 (1996) 7-14.
- [49] R.J. Valentino and K.G. Commons, Peptides that fine-tune the serotonin system, *Neuropeptides* 39 (2005) 1-8.
- [50] J.G. Veening, Cortical afferents of the amygdaloid complex in the rat: An HRP study, *Neurosci Lett* 8 (1978) 191-195.
- [51] J.G. Veening, Subcortical afferents of the amygdaloid complex in the rat: an HRP study, *Neurosci Lett* 8 (1978) 197-202.
- [52] D.M. Wallace, D.J. Magnuson and T.S. Gray, Organization of amygdaloid projections to brainstem dopaminergic, noradrenergic, and adrenergic cell groups in the rat, *Brain Res Bull* 28 (1992) 447-454.
- [53] R.H. Wurtz and J. Olds, Amygdaloid stimulation and operant reinforcement in the rat, *J Comp Physiol Psychol* 56 (1963) 941-949.
- [54] M. Zech and B. Bogerts, Methionine-enkephalin and substance P in the basal ganglia of normals, Parkinson patients, Huntington patients, and schizophrenics. A qualitative immunohistochemical study, *Acta Neuropathol* 68 (1985) 32-38.

## 7. PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

### I. A disszertáció alapjául szolgáló publikációk

Lénárd, L. and E. Kertes: Influence of passive avoidance learning by Substance P in the basolateral amygdala. *Acta Biol Hung* 53(1-2): 95-104, 2002. [IF: 0.416]

Kertes, E., K. László, B. Berta and L. Lénárd: Effects of substance P microinjections into the globus pallidus and central nucleus of amygdala on passive avoidance learning in rats. *Behav Brain Res* 198: 397-403, 2009. [IF: 3.171]

Kertes, E., K. László, B. Berta and L. Lénárd: Positive reinforcing effects of substance P in the rat central nucleus of amygdala. *Behav Brain Res* 205:307-310, 2009. [IF: 3.171]

### II. Egyéb publikációk és citálható absztraktok

Reglődi, D., A. Tamás, A. Somogyvári-Vígh, Z. Szántó, E. Kertes, L. Lénárd, A. Arimura, L. Lengvári: Effects of pretreatment with PACAP on the infarct size and functional outcome in the rat permanent focal cerebral ischemia. *Peptides*, 23(12): 2227-2234, 2002. [IF: 2.635]

Shugaljev, N.P., G. Hartmann, E. Kertes: Poszlegyejsztviye mikroinyeckij nyejrotenzina v csorniyju szubsztanciju mozga na uszlovniye drigatyelnije reakcij krisz v povrezsdenijem szerotonyinyergicseszkih nyejronov. *Zs Vüszs Nyerv Gyejaty* 53(6): 802-807, 2003. [IF: 0.351]

Shugaljev, N.P., G. Hartmann, E. Kertes: Aftereffects of microinjections of neurotensin into the substantia nigra of the brain on conditioned motor responses in rats with lesions to serotonergic neurons. *Neurosci and Behav Physiol* 35(2): 147-152, 2005.

Kertes, E., L. Lénárd and G. Nagyházi: The role of Substance P in passive avoidance learning and positive reinforcement. *Neurobiology*, 6(2): p.: 212-213, 1998.

Bagi, É.E., É. Fekete, E. Kertes and L. Lénárd: Intraamygdalar microinjections of angiotensins modulate drinking behavior and memory functions in rats. *Neurobiology*, 9(3-4): p.: 158 2001.

Kertes, E. and L. Lénárd: The effects of substance P injected into the rat amygdala in the elevated plus maze and in Morris water maze tests. *Neurobiology*, 9(3-4): p.: 208, 2001.

Kertes, E. and L. Lénárd: Influence of positive and negative reinforcement by substance P in the basolateral and central amygdala. Abstracts of the 4th International Congress of Pathophysiology, Budapest, Hungary, *Acta Physiol. Hung.* 89(1-3): p.: 250, 2002.

Kertes, E., László, K., Sándor, P., Lénárd, L.: Influence of learning and anxiety by substance P in the globus pallidus and amygdala. *Acta Neurobiol Exp*, Vol. 63: p.: 56, 2003.

Kertes, E., László, K., Lénárd, L.: Involvement of NK1 receptors in the effects of substance P injected into the rat central nucleus of amygdala. *Clinical Neurosci.*, 56(2): p:46-47, 2003.

Oláh-Várady, K., E. Kertes, B. Berta, L. Lénárd: The role of dopaminergic elements of ventral pallidum in learning and memory. *Clinical Neurosci.*, 56(2): p.: 64, 2003.

Tamás, A., D. Reglődi, Z. Szántó, E. Kertes, L. Lénárd, I. Lengvári: Effects of pretreatment with PACAP on the infarct size and functional outcome in rat permanent focal cerebral ischemia. *Clinical Neurosci.*, 56(2): p.: 89, 2003.

László, K., E. Kertes, K. Tóth, O.K. Várady, Sz. Tálos, L. Lénárd: The role of neurotensin and neurotensin-1 receptor antagonist (SR 48692) in positive reinforcement. *Acta Physiol Hung*, 93: 201-202, 2006.

László, K., K. Tóth, E. Kertes, O.K. Várady, R. Bárdosi, L. Lénárd: Effect of neurotensin in amygdaloid learning mechanisms. *Clinical Neuroscience*, 60(1): p.: 39, 2007.

László, K., K. Tóth, Bárdosi R, O.K. Várady, E. Kertes, L. Lénárd: The role of neurotensin in Morris water maze and passive avoidance paradigm. *Acta Physiol Hung* 94 (4): p.: 369-370 2007

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 Physiol Hung* 94 (4): p.: 382-382 2007

### **III. Konferenciaszereplések**

Lénárd, L., E. Kertes, G. Nagyházi and Z. Petykó: Enhancement of positive and negative reinforcement by Substance P. Abstracts of IBNS, Richmond, USA, 7: p.: 31, 1998.

Kertes, E., L. Lénárd and G. Nagyházi: The role of Substance P in positive and negative reinforcement. Abstracts of the 5<sup>th</sup> Alps-Adria Conference, Pécs, Hungary, 1999. Bornus Press, p.: 48, 1999.

Kertes, E., L. Lénárd, G. Nagyházi and P. Sándor: Az amygdalába és a globus pallidusba injektált Substance P magatartási hatásai patkányon. MÉT LXIV. Vándorgyűlése, Budapest, Előadáskivonatok és poszterösszefoglalók, p.: 74, 1999.

Kertes, E.: A substance P szerepe a pozitív és negatív megerősítésben. Magyar Viselkedés-Élettani Konferencia, Budapest, 2000. október 19.

Kertes, E., L. Lénárd: Az amygdala centrális magjába injektált substance P magatartási hatásai helypreferencia és elevated plus maze tesztben. A MÉT LXVI. Vándorgyűlése, Előadáskivonatok és poszterösszefoglalók, Szeged, p.: 75, 2001.

Lénárd, L., É. E. Bagi, E. Kertes and É. Fekete: Angiotensin microinjections into the amygdaloid body influence drinking and memory functions. Abstract of the XXXIV International Congress of Physiological Sciences, Otago, New Zealand, p.: 1482, 2001.

Kertes, E., László K., L. Lénárd: Az amygdala centrális magjába injektált substance P hatása patkányok helytanulására. Magyar Viselkedés-Élettani Konferencia, Budapest, november 14, 2002.

Kertes, E., László K., Lénárd L.: A globus pallidusba és az amygdalába injektált substance P pozitív és negatív megerősítő, valamint anxiolitikus hatásai patkányon. A MÉT LXVII. Vándorgyűlése, Pécs, Előadáskivonatok és poszterösszefoglalók, P49, p.: 98, 2003.

Oláhné Várady K, Kertes E, Berta B, Lénárd L: A ventrális pallidum D1 és D2 receptorainak szerepe a tanulásban és memóriában. A MÉT LXVII. Vándorgyűlése, Pécs, Előadáskivonatok és poszterösszefoglalók, P48, p.: 180, 2003.

Lénárd, L., E. Kertes, K. László: Effects of Substance P and NK1 receptor antagonist WIN 62.577 in amygdaloid learning mechanisms. Ann. Congress of IBNS, San Juan, Puerto Rico, Abstr. of IBNS, Vol: 12, p.: 58, 2003.

Lénárd, L, Kertes, E, László, K: Effects of substance P and NK1 receptor antagonist WIN 62.577 in amygdaloid learning mechanisms. Abstracts of the International Behavioral Neuroscience Society, Barcelona, Spain, 12: p.: 58, 2003.

László, K., E. Kertes, K. Várady, Sz. Tálos, P. Inkó, L. Lénárd: Positive reinforcement effect of Neurotensin injected into the central nucleus of amygdala. International IBRO Workshop, Budapest, 2006.

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.

László, K., E. Kertes, K. Tóth, O.K. Várady, Sz. Tálós, L. Lénárd: Neurotensin és neurotensin-1 receptor antagonist (SR 48692) szerepe a pozitív megerősítő hatásban. A MÉT LXX. Vándorgyűlése, Szeged, E9, p.: 68, 2006.

László, K., E. Kertes, K. Tóth, K.O. Várady, E.É. Bagi, Sz. Tálós, L. Lénárd: The role of neurotensin in positive reinforcement. FENS A199.17. P.: 498, 2006.

László, K., K. Tóth, Bárdosi R, O.K. Várady, E. Kertes, L. Lénárd: Neurotensin hatásának vizsgálata morris-féle úsztatási tesztben és passzív elhárító szituációban. A MÉT LXXI. Vándorgyűlése, Pécs, p.: 116, 2007.

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

László, K., K. Tóth, E. Kertes, K. Oláh-Várady R. Bárdosi, L. Lénárd: Effects of intraamygdaloid Neurotensin on spatial learning and passive avoidance. Meeting of European Brain and Behaviour Society, September 15-19, Triest, Italy. 2007.

László, K., K. Tóth, R. Bárdosi, Á. Molnár, E. Kertes, K. Oláh-Várady, L. Lénárd: Enhancement of passive avoidance learning by Neurotensin injected into the rat central nucleus of amygdala. IBRO Workshop, Debrecen, 2008.

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

László, K., R. Bárdosi, Á. Molnár, S. Sánta, K. Tóth, E. Kertes, K. Oláh-Várady, L. Lénárd: Effects of neurotensin and D2 dopamine receptor antagonist in amygdaloid reinforcing mechanisms. FENS Abstract, Vol: 4, 093.5, p.: 275, 2008.

Berta B., E. Kertes, L. Lénárd: Alterations of taste reactivity after neurotoxic lesions in the prefrontal cortex. 12<sup>th</sup> Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, January, Budapest, Hungary, 2009. (doi:10.3389/conf.neuro.01.2009.04.086)

Kertes, E., K. László, B. Berta and L. Lénárd: Positive reinforcing and anxiolytic effects of substance P injected into the rat globus pallidus. 12<sup>th</sup> Meeting of the Hungarian Neuroscience Society, January, Budapest, Hungary, 2009. (doi:10.3389/conf.neuro.01.2009.04.095)

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 the Hungarian Neuroscience Society, January, Budapest, Hungary, 2009. (doi:10.3389/conf.neuro.01.2009.04.097)

László, K., R. Bárdosi, L. Péczely, Á. Molnár, S. Sánta, K. Oláh-Várady, E. Kertes, K. Tóth, L. Lénárd: The role of neurotensin and interaction in positive reinforcement. A MÉT LXXII. Vándorgyűlése, Debrecen, p.: 86, 2008. Acta Physiologica Hungarica, 96(1): 96-97, 2009.