

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

**A ventralis pallidum D₂ dopamin receptorainak
szerepe a jutalmazási és tanulási folyamatokban
neurotipikus és MAM-E17 skizofrénia modell
állatokban**

Doktori (Ph.D.) Értekezés Tézisei

Dr. Dusa Daniella Anna

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Reglődi Dóra

Programvezető: Prof. Dr. Zelena Dóra

Témavezető: Dr. Péczely László Zoltán

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR**

Pécs, 2025

1. Bevezetés

A skizofrénia a népesség hozzávetőlegesen 1%-át érintő súlyos pszichiátriai betegség, amely a mentális folyamatok zavarával, percepciók torzulásokkal, valamint a gondolatok, érzések és cselekedetek közötti összhang felbomlásával jellemezhető (1). A skizofrénia pontos etiológiája nem ismert, hátterében számos központi idegrendszeri (KIR) struktúra és neurotranszmitter rendszer érintettségét, valamint genetikai és környezeti rizikófaktorok jelentőségét feltételezik (1). A betegség kezelésének célja a tünetek csökkentése, a relapszus megakadályozása és a beteg társadalomba való reintegrálása. Ezt farmakológiai módszerekkel (elsősorban második generációs, „atípusos” antipszichotikumokkal) és nem farmakológiai módszerekkel (pszichoterápiával) próbálják elérni. Az alkalmazott antipszichotikumok általában dopamin (DA) (elsősorban D₂) receptor antagonistá hatással bírnak.

A gyógyszerek antipszichotikus hatékonysága és a D₂ DA receptorhoz (D₂R) való kötődési képessége között szoros korreláció áll fenn (2). A skizofrénia komplexitása és az alkalmazott terápia kedvezőtlen mellékhatásai miatt a betegség kezelése nem tekinthető teljesen megoldottnak. A betegek életminőségének javítása érdekében újabb gyógyszerek kifejlesztésére lenne szükség, melyhez elengedhetetlen lenne a betegség mélyreható tanulmányozása és a kiváltó okok feltárása. A humán vizsgálatok nyújtotta lehetőségek korlátozottak, a KIR skizofrénia kialakulásáért felelős neurokémiai és strukturális változásainak elemzése főleg post mortem vizsgálatok során tanulmányozható, ezért a skizofrénia kutatása során elengedhetetlen az állatmodellek alkalmazása. A betegség hátterének mélyebb megértése, valamint az új terápiás célpontok felderítésének érdekében olyan validált állatmodell szükséges, mely mutatja a skizofrén betegekben megfigyelt funkcionális és viselkedésbeli zavarokat (3).

Intézetünkben kísérleteink során a MAM-E17 skizofrénia állatmodellt alkalmaztuk, mely a betegség idegfejlődési teóriáján alapszik. E modell fontos előnye a betegség diakrón jellegének leképezése, vagyis elsősorban a pozitív tünetek serdülőkor utáni megjelenése. A metilazoxi-metanol (MAM) egy metilazoximetanol β -D-glukozid. Az anyapatkányoknak a vemhesség 17. napján 25 mg/ml/kg dózisban beadva a MAM képes átjutni a magzatba, ahol metilálja a KIR gyorsan osztódó sejtjeinek DNS-ét, ezzel gátolva a neuroblaszt sejtproliferációt, anélkül, hogy a glia sejtek proliferációját befolyásolná (4, 5). A patkány embriogenezisének 17. napján zajlik a hippocampus (HPC), striatum (nucleus accumbens), amygdala (AMY) és cortex területein lévő sejtek osztódása. A beavatkozás miatt ezekben a régiókban idegrendszeri

defektusok alakulnak ki, amit kompenzálva a corticolimbicus körök újrarahuzalozódnak (6). Ezek a strukturális változások metabolikus aktivitásbeli eltéréseket, valamint DA transzmissziós rendellenességeket eredményeznek az érintett neuronális hálózatokban (6). Ez a jelenség összhangban van azzal a feltételezéssel, miszerint a skizofréniában a limbicus és frontális kérgi neuronális körök fejlődési rendellenessége vezet a bazális ganglionok és a DA rendszerek hibás szabályozásához (7). A MAM-E17 állatoknál megfigyelhető hyperszenzitivitás, hiperreaktivitás és lokomotoros aktivitásbeli növekedés, melyeket a mezolimbikus DA-erg rendszer hiperaktivitása okoz, megfeleltethető a skizofrén betegek pozitív tüneteinek (8). A MAM-E17 modell állatok számos skizofréniában fellelhető kognitív zavart mutatnak, mint például a figyelemzavar (9, 10), a hosszútávú memória (11), és munkamemória zavara (11), valamint csökkent magatartási flexibilitás (10). A magatartási inflexibilitást és a perszeverációt, melyek a MAM-E17 állatoknál és a skizofrén betegeknél is megfigyelhetők (5), valószínűleg a különböző prefrontális területek elváltozásai (mediális prefrontális cortex (mPFC), inzuláris/perirhinális területek, prelimbikus/infralimbikus régiók) együttesen idézik elő. A negatív tünetek közül rágesálók esetében gyakorlatilag csak a szociális interakció vizsgálható. A MAM-E17 állatok jelentősen kevesebb aktív interakciót mutatnak, vagyis ritkábban keresik más, számukra idegen egyed társaságát, míg a passzív interakciókban nem mutatnak eltérést, a közeledő másik állat jelenlétét elfogadják (12).

A DA a KIR fontos neuromodulátor és neurotranszmitter vegyülete. A különböző neuropszichiátriai betegségek esetén a tónusos és fázisos DA aktivitás egyensúlyának zavara hozzájárulhat a tünetek kialakulásához (13, 14). Skizofréniában a tónusos DA felszabadulás csökkenését (annak ellenére, hogy a populációs aktivitás megnövekedett), míg a fázisos DA felszabadulás növekedését írták le (15). A DA központi szerepet játszik a magatartás szabályozásában, mivel jelentősen hozzájárul az evolúciós szempontból fontos viselkedések, a túlélést és szaporodást elősegítő tevékenységek, például az evés, utódnemzés és vadászat által kiváltott pozitív érzetek kialakításához (16). A jutalmazó élmények, például a táplálkozás vagy a szociális interakciók a DA szint emelkedését idézik elő a KIR-ben, amely fokozza az egyén motivációját a hasonló élmények keresésére, megerősítve ezáltal a fennmaradáshoz szükséges viselkedésformákat (16). Ennek háttérében a mesencephalicus DA-erg neuronok által kódolt jutalom előrejelzési hiba (RPE) áll (17), amely a várható és a tényleges jutalom közötti eltérést tükrözi (17). A ventralis tegmentális area (VTA) DA-erg neuronok fázisos-burst aktivitásának eredményeképpen a nucleus accumbensben (NAC) fázisosan felszabaduló DA jutalmazó, megerősítő hatású mind a környezeti ingerekre, mind az állat jutalommal kontingens motoros akcióira. Kimutatták, hogy a VTA DA-erg

neuronjainak fázisos aktivációja helypreferenciát indukál, növelve a NAC-ben a DA szintet (18). Ugyanakkor, ugyanezen neuronok gátlása helyaverziót vált ki a kísérleti állatokban (19). A NAC-ben felszabaduló DA kulcsfontosságú szerepet tölt be a szenzomotoros integrációban, ezáltal elősegíti a rugalmas megközelítő válaszok kialakulását (20), illetve a DA energetizálja az állatot, növeli a mozgás vigorát, lényegileg a „nyers” motivációért (hedonikus érték nélkül) felelős (21). A DA, a jutalmazó hatásától függetlenül, általánosan is fontos szerepet tölt be a tanulási folyamatokban. Ezt széles körben alátámasztják a különböző agyterületeken és viselkedési paradigmákban végzett kísérletek. A DA rendkívül fontos a kondicionálási folyamatok által létrehozott rövidtávú memória hosszútávú rögzítésében (22). Számos agyterületen igazolták, hogy a DA-nak, illetve receptorainak meghatározó szerepe van a térbeli és elhárító tanulással kapcsolatos konszolidációs folyamatokban (23-29). Mai tudásunk szerint a tanulási folyamatok során az agy szinaptikus struktúrájában következik be változás, végül ennek a változásnak a rögzülése, stabilizálódása vezet a memória kialakulásához. A DA és receptorai alapvető szerepet játszanak a szinaptikus plaszticitás, és annak elektrofiziológiai korrelátumainak, a hosszútávú potenciációnak (LTP) és a hosszútávú depresszióknak (LTD) modulálásában (30-34). Előbbi a szinaptikus erősödést, utóbbi a szinaptikus gyengülést jelenti.

Skizofréniában kiemelten érintett a DA-erg rendszer. Pozitronemissziós tomográfia (PET) vizsgálatok során skizofrén pácienseknél a PFC és a cinguláris kéreg területén, valamint a HPC-ban az egészséges kontrolloktól eltérő DA szintet mutattak ki (35). Újabb adatok szerint a skizofréniában nem egységesen fokozott DA aktivitásról van szó, hanem fokozott DA-erg transzmisszióról a mesolimbicus területeken, és csökkent DA-erg transzmisszióról a PFC területén (36-38). A csökkent corticalis és hippocampalis D₁R aktiváció, valamint a D₃R expressziójának változása állhat a betegség negatív tüneteinek és a kognitív funkciók romlásának hátterében (39). Az emelkedett limbicus és subcorticalis DA-aktivitás pedig a pozitív tünetek megjelenéséért felelős (40). Számos vizsgálat igazolta, hogy skizofréniában (41) és skizofrénia rágcsló modellekben (12, 42) fokozott válaszreakció figyelhető meg pszichostimuláns szerekre, például amfetaminra. A skizofrénia pozitív tüneteinek elsősorban a DA-erg rendszerek fokozott válaszkészségét teszik felelőssé (43). A HPC túlműködése korrelál a pszichózis jelenlétével és súlyosságával skizofrén egyéneknél (44), míg a skizofrénia modell MAM-E17 patkányokban a HPC túlműködése a DA-erg rendszer túlérzékenységéhez vezet, és fokozott lokomotoros aktivitást eredményez (42), ami párhuzamba állítható a betegség pozitív tüneteivel (45, 46). Kimutatták, hogy a HPC glutamaterg kimeneti neuronjainak túlzott aktivitása megnövekedett DA-erg populációs aktivitáshoz vezet a VTA területén (42), a NAC-ventralis pallidum (VP) tengelyen keresztül (47).

A D₂R-ok elsősorban a skizofréria pozitív tüneteinek kiváltásában játszanak fontos szerepet (43, 48-50), de lényegesek a kognitív zavarokban is (51), ugyanis a D₂R-ok nagymértékű expressziója csökkent kognitív flexibilitáshoz és a stratégiaváltás romlásához vezet (51, 52). A legtöbb jelenlegi, skizofrériaában használt gyógyszer a D₂R-okhoz kötődik, és csökkenti az aberráns DA transzmissziót (53). A D₂R antagonisták antipszichotikumok krónikus alkalmazása a „depolarizációs blokk” mechanizmuson keresztül hatékonyan csökkenti a spontán aktív DA-erg neuronok számát (54-57). A MAM-E17 patkányok megnövekedett DA-erg neuronális aktivitással és lokomócióval válaszolnak a D₂R agonista quinpirol adására, továbbá a NAC-ben a D₃R (amely a D₂R csoportba tartozik) mRNS expressziójának jelentős növekedése figyelhető meg, ami arra utal, hogy valószínűleg ezek a receptorok felelősek a quinpirolra adott szenzitizált lokomotoros válaszáért (58). A megnövekedett VTA DA-erg populáció aktivitás és a D₂R-ok megnövekedett száma mellett, a DA iránt nagy affinitású úgynevezett „D₂ High” receptorok mennyiségének emelkedése is megfigyelhető skizofrériaában (59). A D₂R-okat expresszáló NAC neuronok a VP-ba küldenek GABA-erg rostokat, és stimulációjuk elősegíti a VTA DA-erg aktivitását (60). A VP a HPC-NAC-VP-VTA tengely egyik eleme, a VTA DA-erg neuronjai populációs aktivitásának fő szabályozója (14). Az általunk vizsgált agyterület a limbicus és az extrapyramidális rendszer „kereszteződésében” található VP, amely a basalis előagy egyik fontos struktúrája (61). Területén mind D₁R, mind D₂R-ok megtalálhatóak (62). A D₂R családba tartozó receptorok a VP-n belül elsősorban preszinaptikusan, a NAC-ből érkező GABA-erg és glutamáterg rostokon helyezkednek el, kisebb számban posztiszinaptikusan is megtalálhatóak a VP kimeneti sejtjein és interneuronjain (63-65). A VP kulcsszerepet játszik a VTA DA-erg neuronok populációs aktivitásának szabályozásában, mivel GABA-erg neuronjai gátolják a VTA neuronjainak tüzelését (14). Az információ hosszútávú memóriában történő tárolását a HPC a NAC-VP-VTA tengelyen keresztül irányítja (66). Kimutattuk, hogy a VP D₂R-ai negatív szabályozási „feedback” hatást fejtenek ki a VTA DA-erg populációs és burst aktivitására is (67). A VP D₂R-ainak aktivációja agonista quinpirollal a kísérleti állatok magatartását is befolyásolja: dózisfüggően helyaverziót vált ki (67), illetve elősegíti a memóriakonszolidációt passzív elhárító (68) és térbeli (69) tanulási folyamatokban. Ugyanakkor, kevésbé ismert, hogy a VP D₂R-ainak gátlása hogyan befolyásolja a térbeli tanulási folyamatokat, illetve, hogy indukál-e jutalmazó, vagy akár büntető hatást. A VP D₂R-ainak skizofrériaában betöltött szerepéről lényegileg semmit nem tudunk. Mindazonáltal, miután a VP központi eleme a VTA DA-erg aktivitását szabályozó körnek, ezért felmerül, hogy a skizofrériaában is használt D₂R antagonisták részben a VP-on belül fejtik ki hatásukat. Mindezek fényében, kísérleteink a VP D₂R-ok gátlásának jutalmazási

és tanulási folyamatokra gyakorolt hatásának vizsgálatára, illetve ezen receptorok skizofrénia pozitív tüneteinek kiváltásában betöltött szerepének feltárására irányultak egészséges/neurotipikus, valamint MAM-E17 skizofrénia modell patkányokban.

2. Célkitűzések

Irodalmi adatok, valamint saját korábbi eredményeink alapján láthatjuk, hogy a VP D₂R-ainak aktiválása elősegíti a tanuláshoz kapcsolódó memóriakonszolidációs folyamatokat. Ez alapján felmerült bennünk a kérdés, hogy vajon a VP-ba mikroinjektált D₂R antagonistá szulpirid hogyan befolyásolja a térbeli tanulási folyamatokat különböző dózisokban, illetve a VP D₂R-ok vajon szükségesek-e a térbeli tanuláshoz. A VP-ba mikroinjektált quinpirol büntető hatásának bizonyult, így célunk az volt, hogy megvizsgáljuk, hogy a VP D₂R-ainak gátlása vajon indukál-e helypreferenciát (vagy akár helyaverziót), illetve hogyan befolyásolja a lokomotoros aktivitást.

Kísérleteink első részét egészséges hím Wistar patkányokon végeztük, 4 csoportot kialakítva (kontroll csoport, valamint 0,1 µg, 1,0 µg és 4,0 µg D₂R antagonistá szulpirid kezelt csoportok).

1. A Morris-féle úsztatási (MWM) tesztet használtunk a VP-ba mikroinjektált szulpirid térbeli tanulást befolyásoló hatásának vizsgálatára.
2. Kondicionált helypreferencia (CPP) tesztben vizsgáltuk az alkalmazott D₂R antagonistá dózisok potenciális jutalmazó, illetve büntető hatását. A kísérletek közben monitoroztuk az állatok lokomotoros aktivitását.
3. Végül egy, a kutatócsoportunk által kifejlesztett, úgynevezett „térbeli” CPP tesztben vizsgáltuk, hogy a szulpirid potenciális jutalmazó (vagy akár büntető) hatását az állatok tudják-e a kondicionáló zónához asszociálni csak térbeli jellemzők alapján.

Jól ismert, hogy a D₂R-ok fontos szerepet játszanak a skizofrénia pozitív tüneteinek kiváltásában. Ugyanakkor, a VP D₂R-ainak skizofrénia-ban betöltött szerepéről lényegileg semmit nem tudunk, annak ellenére, hogy a VP a VTA DA-erg aktivitását szabályozó körnek a központi eleme, illetve kimutattuk, hogy a VP D₂R-ainak stimulációja negatív szabályozási „feedback” hatást fejt ki a VTA DA-erg aktivitására. Jogosan merül fel a lehetősége annak, hogy az antipszichotikumként használt D₂R antagonisták legalább

részben a VP-on keresztül fejtik ki hatásukat. A neurotipikus és MAM-E17 állatok bevonásával végzett kísérleteink a VP D₂R-ainak a skizofrénia pozitív tüneteinek kiváltásában betöltött szerepének feltárására irányultak, illetve arra, hogy tisztázzuk a D₂R antagonisták kezelés lehetséges mellékhatásait a tanulási folyamatokra. Emellett célunk volt, hogy kiderítsük, vajon van-e különbség a VP-ban alkalmazott D₂R antagonisták kezelés neurotipikus, illetve MAM-E17 skizofrénia modell állatokra gyakorolt hatásaiban. Kísérleteink második részében neurotipikus, illetve MAM-E17 modell állatokkal dolgoztunk, 4-4 csoportot kialakítva (kontroll csoport, valamint 0,1 µg, 1,0 µg és 4,0 µg D₂R antagonisták szulpirid kezelt csoportokat a neurotipikus és a MAM-E17 állatok esetében is). A következő kísérleteket végeztük:

1. MWM tesztben vizsgáltuk a különböző dózisú szulpirid mikroinjekciók tanulási folyamatokra gyakorolt hatását neurotipikus, illetve MAM-E17 állatok esetében. A kondicionálások számát növeltük az első kísérletsorozatban, az egészséges állatokon végrehajtott MWM protokollhoz képest, hogy megvizsgáljuk, vajon a megnövekedett ismétlésszám képes-e kompenzálni a szulpirid első kísérletsorozatban kimutatott tanulást rontó hatásait.
2. CPP tesztben vizsgáltuk a különböző szulpirid mikroinjekciók esetleges helypreferenciát vagy helyaverziót indukáló hatását neurotipikus, illetve MAM-E17 állatokon. Jól ismert, hogy a MAM-E17 állatok megnövekedett lokomotoros aktivitása megfeleltethető a skizofrénia pozitív tüneteinek, ezért a VP-ba mikroinjektált szulpirid lokomotoros aktivitásra gyakorolt hatását monitoroztuk a neurotipikus és a MAM-E17 állatok esetében is.

3. Kísérleti módszertan

3.1. Kísérleti állatok

Kísérleteink elvégzéséhez 124 egészséges, 71 neurotipikus (ezek az állatok lényegileg megfeleltethetők az egészséges állatoknak esetükben azonban az anyaállatok a vemhesség 17. napján a MAM vivőanyagával voltak kezelve, ezért a MAM-E17 állatok kontrolljainak tekinthetők) és 73 MAM-E17 modell hím Wistar patkányt alkalmaztunk. A hím patkányok hormonális szintje stabilabb, így elkerülhető a nőstények ivarzási ciklusából adódó változékonyság, valamint eredményeink jobban összehasonlíthatók saját korábbi, valamint a szakirodalomban meglévő adatokkal, biztosítva a standardizálhatóságot és a reprodukálhatóságot. Az állatokat különálló ketrecekben, intézetünk klimatizált állatházában helyeztük el, ahol a hőmérséklet 21 ± 2 °C, a páratartalom: $55 \pm 10\%$ volt. A patkányok ad libitum fogyaszthattak standard laboratóriumi rágszálótápot és csapvizet, testsúlyukat a kísérletek alatt folyamatosan monitoroztuk. Az állatok testtömege a kísérletek kezdetekor 280-320 g volt. A szobában a természetes napszakoknak megfelelő világítást alkalmaztunk: a világos periódus reggel 7 órakor, a sötét este 7 órakor kezdődött. A mikroinjekciókat a kísérletek során éber, kézben tartott állatoknak adtuk be, ezért szükséges volt az állatok előzetes kézhez szoktatása (ún. „handling”). A műtétek, illetve a kísérletek során az egyetemi (BA02/2000-8/2012, BA02/2000-65/2017 és BA02/2000-64/2017), a nemzeti (40/2013. (II. 14.) számú Magyar Kormányrendelet) és a nemzetközi (European Community Council Directive, 86/609/EEC, 1986, 2010) standard állatetikai szabályoknak megfelelően jártunk el.

A MAM-E17 állatokat és a neurotipikus állatokat intézetünkben tenyésztettük. Az állatok ösztruszciklusának monitorozása mellett a hím és nőstény Wistar patkányokat pároztattuk, majd az anyaállatokat a vemhesség 17. napján MAM (*MRIGlobal Chemical Carcinogen Repository, Kansas City, Missouri; 25 mg/kg fiziológiás sóoldatban oldva*) kezelésben részesítettük. A kezelés időpontja, valamint a vegyszer koncentrációja meghatározó jelentőséggel bír (11, 12). A MAM hatását szelektíven az éppen fejlődésben levő agyi struktúrákon fejti ki hosszútávú anatómiai és magatartásbeli elváltozásokat okozva (5, 70), melyek megfeleltethetők a skizofréniában szenvedő betegeken megfigyelt tüneteknek. A vemhesség hosszára, az utódok számára és testtömegére, valamint reflexműködésére nincs hatással. A MAM kezelt anyaállatok utódait MAM-E17 patkányoknak, míg a csak 0,9%-os

fiziológiás sóoldattal (vivőanyaggal) injektált anyaállatok utódait neurotipikus patkányoknak neveztük el. Az utódokat születésük után négy héttel választottuk el az anyaállattól.

3.2. Sztereotaxikus műtét

A kísérletek megkezdése előtt az állatokon sztereotaxikus műtétet hajtottunk végre, amely során Narishige-mikromanipulátor segítségével bilaterálisan rozsdamentes fémkanülöket (22 gauge) implantáltunk a VP fölé 0,5 mm-el. A beavatkozást általános anesztéziában végeztük, ehhez ketamin és diazepam 4:1 arányú keverékét (*Calypsol*, 80mg/ttkg, *Seduxen*, 20mg/ttkg, *Richter Gedeon Zrt.*) használtuk 2ml/ttkg dózisban intraperitoneálisan adagolva. A célterület koordinátáit Paxinos és Watson sztereotaxikus agyatlasza alapján határoztuk meg (71), a sutura coronalis és sagittalis metszéspontjában található Bregma ponthoz viszonyítva: ML: $\pm 2,2$ mm, AP: - 0,26 mm, DV: - 7,1 mm. A vezetőkanülöket a koponyába fűrt csavarok és fogászati akrilátból (*Duracryl*) készült korona segítségével rögzítettük, majd 27 gauge átmérőjű steril dugókkal zártuk le az eltömődés elkerülése érdekében. A műtét során az állatok G-penicillines antibiotikumos profilaxisban részesültek. A beavatkozás elvégzése után 7 napot hagytunk az állatoknak a sebgyógyulásra, rehabilitálódásra. A magatartási tesztek 8:00 és 18:00 óra között kerültek lebonyolításra.

3.3. Neurológiai vizsgálatok

A kísérletek előtt minden állatot neurológiai vizsgálatnak vetettünk alá, hogy meggyőződjünk szenzoros és motoros funkcióik épségéről. A szakirodalom és a vizsgálataink is alátámasztják, hogy MAM-E17 kezelés hatására mind a spontán (72, 73), mind a kiváltott aktivitás fokozódik (12, 42). A mesolimbicus DA rendszer túlműködése, valamint glutamáterg rendszer hipoaktivitása (8) miatt a MAM-E17 állatok hiperszenzitivitást, hiperreaktivitást, valamint megnövekedett lokomotoros aktivitást mutatnak. Az állatmodelleken kimutatható lokomotoros hiperaktivitás a skizofréniában megismert pozitív tüneteknek feleltethető meg (3, 45, 46). Kísérleteink során ezért mértük a különböző dózisú szulpiridkezelésben részesülő állatok lokomotoros aktivitását.

3.4. Az alkalmazott kísérleti anyagok

A kísérleteink során használt szulpirid egy szubsztituált benzamid származék, a második generációs (atípusos) antipszichotikumok közé tartozó szer, amely a mesolimbicus DA-erg rendszeren fejti ki hatását, extrapyramidális mellékhatást okozó képessége ezért csekély. Alacsonyabb dózisokban elsősorban a negatív tünetekre gyakorol kedvező hatást, mivel preszinaptikus D₂R-ok blokkolásával fokozza a DA-erg aktivitást, míg magasabb dózisokban a pozitív tünetek enyhítésében hatékony, a postszinaptikus D₂R-ok gátlása által (74). A D₂R szelektív szulpiridet (*Sigma-Aldrich Co.: (S)-(-)-Sulpiride, S7771, M= 341,43 g/mol*) 0,1N HCl-ban oldottuk fel és foszfátpuffer, illetve 0.1N NaOH segítségével visszatitráltuk. A szulpiridet 3 dózisban alkalmaztuk: 0,1 µg, 1,0 µg és 4,0 µg, és 0,4 µl- 0,4 µl térfogatban juttattuk bilaterálisan a célterületre (a dózisok rendre 0.73mM, 7.32mM, és 29,29 mM koncentrációnak felelnek meg). A dózisok minden esetben az egyik oldalra történt mikroinjekciót jelentik. A kontrollcsoport csak a vivőanyagot kapta, a szulpirid mikroinjekciókkal megegyező térfogatban. Az alkalmazott dózisokat pilot kísérletek alapján, illetve más agyterületeken alkalmazott intracerebrális mikroinjekciók korábban hatásos dózistartományai alapján határoztuk meg. Az anyagbeadás az állatokat kézben tartva történt. A rozsdamentes acél beadókanülöket a kétoldalt beültetett vezetőkanülbe helyeztük. A beadókanülök egy-egy 10 µl-es Hamilton mikrofecskendőhöz polietilén csöveken keresztül csatlakoztak. Cole-Parmer automata pumpa (Cole Parmer, IITC, Life Sci. Instruments, California) segítségével az oldatokat 1 percen keresztül áramoltattuk a célterületre bilaterálisan 0,4-0,4 µl térfogatban. Anyagbeadás után a beadókanülöket még további 60 másodpercig a vezetőkanülökben hagytuk, hogy megtörténhessen a diffúzió a környező szövetekbe, illetve, hogy megakadályozzuk az oldat visszaáramlását.

3.5. Magatartásvizsgálatok

A magatartási kísérleteket minden esetben hangszigetelt és klimatizált (hőmérséklet: 22±2 °C) kísérleti helyiségekben végeztük. Az állatok mozgását az apparátus fölé helyezett kamera segítségével rögzítettük. Az adatokat a Noldus EthoVision Basic software (Noldus Information Technology b.v., Wageningen, Hollandia) segítségével tároltuk és értékeltük ki.

3.5.1. A Morris-féle úsztatási teszt (MWM)

A MWM teszt a térbeli tanulási- illetve memóriefolyamatok vizsgálatára szolgál (75). A kísérlethez egy kör alakú, 150 cm átmérőjű, 60 cm magas, vízzel (23 ± 1 °C) feltöltött medencét használtunk. A vizet metilénkékkel festettük meg annak érdekében, hogy a platform ne legyen látható az állatok számára. Az apparátust virtuálisan négy részre osztottuk fel. Az egyik negyedben (a célkvadránsban) egy 10x10 cm-es műanyag platformot helyeztünk el a vízfelszín alatt 2 cm-rel. A virtuális platformokat az elemzések során a többi kvadránsban a platformmal identikus helyen jelöltük ki. Az állatokat az egész kísérlet alatt a medence fala mellé, fejfelé a fal felé fordítva helyeztük be a medencébe, az indítási pozíciójukat ülésenként változtattuk. A patkányok térbeli tájékozódását az apparátus körül elhelyezett fekete-fehér képek (ún. „cue”-k) segítették.

A kísérlet első napján, a habituáció során eltávolítottuk a platformot a medencéből. Az állatokat 180 másodpercig úsztattuk, ezt követően az általuk megtett út alapján 4 csoportra osztottuk őket úgy, hogy ne legyen jelentős különbség a csoportok átlagai között. A második nap délelőtt a platform visszahelyezése után kétszer úsztattuk az állatokat, a két úszás között 1 perces különbséggel (1. illetve 2. kondicionálás). A patkányok addig úszhattak a medencében amíg a platformot meg nem találták, de ha ez 180 másodperc alatt sem sikerült nekik, akkor a kísérletvezető helyezte őket a platformra. A platformon az állatoknak egy perc állt rendelkezésre ahhoz, hogy körülnézzhessenek és feltérképezhessék környezetüket. Az úsztatások után következett az anyagok mikroinjekciója a VP-ba. A harmadik nap délelőttjén hasonlóan jártunk el: két úsztatás történt, köztük egy perces különbséggel (3., illetve 4. kondicionálás), ezt azonnal követte az anyagok mikroinjekciója. A kondicionálások során a platform megtalálásának idejét, azaz a céltalálási latenciát mértük. A negyedik nap délelőttjén, a teszt során eltávolítottuk a platformot. Az állatok ismét 180 másodpercig úszhattak, miközben mértük, hogy mennyi idő múlva keresztezik először a platform helyét. A habituáció és a teszt során is mértük a medence belső zónájában töltött időt (a medence középpontjától mért 60 cm sugarú körben), valamint a tanulás hely-specifitásának vizsgálatának céljából a platform és a virtuális platformok helyét körülvevő 25 cm sugarú körben töltött időket.

A neurotipikus, valamint a MAM-E17 állatokkal végzett MWM teszt során fentebb ismertetett paradigmát 5 naposra bővítettük. Az állatok a habituáció után is mikroinjekcióban részesültek, majd 3 napig napi 3 kondicionálást alkalmaztunk, egymástól 1 perces különbséggel, ezt követte az adott dózisú szulpirid vagy vivőanyag mikroinjekciója a célterületre. Az ötödik napon egy teszt úsztatást végeztünk. A habituáció és a teszt során a

céltalálási latenciák mellett mértük, hogy a különböző dózisú kezelésekben részesült állatcsoportok mennyi időt töltöttek az apparátus belső zónájában ($r=60$ cm), továbbá itt is mértük a platform és a virtuális platformok helyét körülvevő 25 cm sugarú körben töltött időket (a 3 virtuális platformra ezeket az időket átlagoltuk), hogy kiderítsük, mely állatcsoportoknál alakult ki térben specifikus tanulás.

3.5.2. A Kondicionált helypreferencia teszt (CPP)

A CPP teszt kémiai anyagok jutalmazó, pozitív megerősítő, vagy averzív hatásának, valamint addikciós potenciáljának mérésére használható paradigma (76). Az általunk használt open field alapú apparátusban az állatok motoros aktivitásának monitorozása is lehetséges. A kísérleti készülék egy kör alakú, 85 cm átmérőjű és 40 cm magas, szürke színű, műanyagból készült doboz, melyet vékony fekete vonalakkal 4 kvadránsra osztottuk. Ezeket a kondicionálások során kivehető, átlátszó plexi lapokkal választottunk el egymástól. A kvadránsok megkülönböztetését, illetve az állatok tájékozódását az apparátusban külső vizuális jelek („cue”-k) segítették. A megvilágításhoz szükséges szórt fényt 40 W-os izzóval biztosítottuk.

A CPP kísérlet egy habituációból (1. nap), két-két álkondicionálásból és kondicionálásból (2-3. nap) és egy tesztből (4. nap) állt. Az első nap során az állatokat habituáltuk: a plexi lapok kivétele után az apparátus közepére helyeztük őket, majd 15 percig szabadon mozoghattak a berendezés egész területén. A habituáció során mértük az állatok által megtett utat, valamint az egyes kvadránsokban töltött időt. Minden állat esetében kezelőkvadránsnak egy olyan negyedre jelöltünk ki, amely az állat számára semlegesnek bizonyult, tehát az állat a habituáció során nem töltött sem túl kevés, sem túl sok időt az adott kvadránsban, az álkondicionáló kvadráns pedig az ezzel szemkötti kvadráns lett az adott állat esetében. Az egyes kvadránsokban töltött idő alapján az állatokat 4 csoportra osztottuk, ügyelve arra, hogy a csoportok átlagai tekintetében ne legyen jelentős eltérés a csoportok között. A 2-3. nap során a kvadránsokat a plexi lapok segítségével elválasztottuk egymástól. Délelőttönként a kondicionálások során a patkányokat a bilaterális mikroinjekciókat követően 5 perccel helyeztük a kezelőkvadránsba, melyben 15 percet tartózkodtak. Ez idő alatt társíthatták a beadott anyag által kiváltott hatást a helyhez. Az állatok tájékozódását eközben a külső (az apparátus falán lévő) vizuális jelek segítették. Délutánonként álkondicionálást végeztünk, mely során az állatok csak a vivőanyagot kapták mielőtt az álkondicionáló kvadránsba helyeztük őket. Az álkondicionálás azért volt szükséges, hogy az állatok specifikusan meg tudják tanulni,

hogy az esetleges jutalmazó, vagy büntető hatás nem az egész apparátushoz, hanem csak a kondicionáló kvadránshoz köthető. A kísérlet negyedik napján, a teszt során a patkányokat anyagbeadás nélkül az apparátus közepére helyeztük, és az apparátus egész területén szabadon mozoghattak 15 percig. Mértük az egyes kvadránsokban töltött időt, valamint az állatok által megtett utat.

A neurotipikus és a MAM-E17 állatokkal végzett CPP kísérletet a fenti kísérlethez hasonlóan végeztük: egy habituációból (1. nap), ugyanakkor három-három kondicionálásból és álkondicionálásból (2-4. nap), valamint egy tesztből (5. nap) állt. Az előző CPP kísérlethez képest megcseréltük a kondicionálás és az álkondicionálás sorrendjét, hogy lássuk, hogy a neurotipikus állatokban nem függ-e a kettő sorrendjétől a beadott anyag potenciális jutalmazó vagy averzív hatása. Az első nap során az állatokat habituáltuk a berendezéshez. A 2-4. nap során a kvadránsokat a plexi lapok segítségével elválasztottuk egymástól. Délelőttönként az álkondicionálások során a patkányokat a vivőanyag mikroinjekciókat követően 5 perccel az álkondicionáló kvadránsba helyeztük, melyben 15 percet tartózkodtak. Délutánonként kondicionálást végeztünk, mely során az állatokat a mikroinjekciók beadása után a kondicionáló kvadránsba helyeztük. A kísérlet ötödik napján, a teszt során a patkányokat anyagbeadás nélkül az apparátus közepére helyeztük, és az apparátus egész területén szabadon mozoghattak 15 percig. Mértük az egyes kvadránsokban töltött időt, valamint az állatok által megtett utat.

3.5.3. A térbeli CPP teszt

A kutatócsoportunkban kidolgozott térbeli CPP teszt a hagyományos open-field alapú helypreferencia teszt módosított változata, melyet a jutalmazó vagy averzív hatás térspecifikálásának vizsgálatára hoztunk létre. A kísérlethez alapvetően ugyanazt az apparátust használtuk, mint a tradicionális CPP teszt során, azonban a kondicionálások és álkondicionálások alatt volt egy lényeges különbség a két kísérlet között: amíg a tradicionális CPP kísérlet során az állatokat a kezelőkvadránsba helyeztük, amely helyzetét a külső és belső cuek alapján memorizálhatták, valamint a belső cuekat meg is tudták közelíteni, addig a térbeli CPP teszt kondicionálásai folyamán a patkányokat egy 20x20x30 cm nagyságú négyzet alapú plexi oszlopba helyeztük, amely csak térbeli elhelyezkedése alapján ismerhető fel, hasonlóan az MWM paradigma platformjához. A térbeli CPP teszt során az apparátus területét virtuálisan négy részre osztottuk. A habituáció és a teszt folyamán az állatok szabadon mozoghattak a berendezés egész területén. A kondicionálási napokon a négyzet alapú plexi oszlopot a

kondicionáló zónát tartalmazó kvadránsba helyeztük excentrikus módon, nem túl közel a készülék falához. A kondicionálások folyamán anyagbeadás után öt perccel a kondicionáló oszlopba helyeztük az állatokat, míg az álkondicionálások során az állatokat az apparátus oszlopon kívüli részére helyeztük, ahol szabadon mozoghattak, ezt a területet álkondicionáló zónának neveztük el. A térbeli CPP teszt folyamán ugyanazokat a vizuális cuekat alkalmaztuk, mint a tradicionális CPP teszt folyamán, azonban ez esetben mindegyik külső cue-nak volt tekinthető, mivel kívül estek a kondicionálási területen. Az állatok így csak térbeli elhelyezkedése alapján tudták memorizálni a kondicionálás helyét. A térbeli CPP teszt négy napból állt: a habitációból, két kondicionálási napból, melyek során délelőtt a kondicionálás, délután az álkondicionálás zajlott, valamint a teszt napjából. A habitáció és a teszt során mértük a kondicionáló zónában töltött időt, továbbá a kondicionáló zónával identikus, de nem a kondicionáló kvadránsban, hanem a többi kvadránsban kijelölt úgynevezett virtuális álkondicionáló zónákban töltött időt (a 3 álkondicionáló zónában töltött időt átlagoltuk). A térbeli tanulás fennállásának vizsgálata érdekében a kondicionáló zónában töltött időt összevetettük a virtuális álkondicionáló zónákban töltött idővel (a három virtuális zónában töltött idő átlagával). Emellett mértük a kondicionáló zónát tartalmazó kvadránsban töltött időt és a megtett utat.

3.6.Szövettan

A kísérletek befejezését követően az állatokat uretán segítségével túlaltattuk (20%-os uretánoldat i.p. injekciója, 1,4 g/ttkg) és izotóniás sóoldattal, majd 10%-os formaldehid-oldattal transcardiálisan perfundáltuk. Az eltávolított agyakat pufferezt, szukrózt tartalmazó formalin oldatba helyeztük, majd 72 óra fixálás után blokkokat vágunk belőlük, melyekből microtommal 40 µm vastag fagyasztott metszeteket készítettünk, krezil-viola festést alkalmazva. Ezt követően fénymikroszkóppal, Paxinos és Watson sztereotaxikus agyatlaszának (71) segítségével vizsgáltuk a kanülok pozícióját. A statisztikai elemzésből kizártuk azon állatokat, melyeknél a kanül nem a célterületen volt.

3.7. Statisztikai módszerek

Az elemzések során az adott zónában töltött időket minden paradigma esetében az adott ülés teljes időtartalmával normalizáltuk, és százzal megszoroztuk, így végül %-os értékkel számoltunk. Mérési eredményeinket egy- és kétszemponos varianciaanalízissel (ANOVA) és vegyes elrendezésű kétutas ANOVA-val értékeltük ki, „SPSS 20.0 for Windows” programcsomag segítségével. Szignifikáns különbség esetén Bonferroni-féle post hoc tesztet végeztünk az átlagok páronkénti összehasonlítására. A változók közötti lehetséges korrelációk vizsgálatára a Pearson-féle korrelációs tesztet alkalmaztuk. A szignifikanciaszintet minden esetben $p < 0,05$ -nek tekintettük, a szignifikáns értékeket a grafikonokon csillaggal jelöltük. A diagramokon az átlagot $\pm$ az átlag standard hibáját (S.E.M.) ábrázoljuk.

4. Eredmények

4.1. A Morris-féle úsztatási teszt eredményei

Az MWM teszt során a csoportok céltalálási latenciája a habituáció alatt nem mutatott jelentős eltérést. A teszt során azonban a kontroll csoport szignifikánsan gyorsabban találta meg a platform helyét, mint az 1,0 μg és a 4,0 μg D₂R antagonistá kezelést kapott csoportok. A kontroll csoport és a 0,1 μg szulpiriddel kezelt csoport szignifikánsan rövidebb idő alatt találta meg a platform helyét a teszt során, mint a habituáció alatt.

Az apparátus belső zónájában ($r = 60$ cm) töltött idő elemzése alapján megfigyelhető, hogy a teszt során az 1,0 μg és a 4,0 μg D₂R antagonistá kezelést kapott csoport szignifikánsan kevesebb időt tölt a belső zónában, mint a kontroll állatok és a 0,1 μg D₂R antagonistá kezelést kapott csoport. Továbbá mindegyik kezelési csoport esetében kimutattuk, hogy a teszt során szignifikánsan több időt töltenek az apparátus belső zónájában, mint a habituáció alatt.

A térbeli tanulás specifikusságának vizsgálata érdekében a habituáció és a teszt során elemeztük a platform, illetve a virtuális platform 25 cm-es körzetében eltöltött idő százalékos értékeit. Eredményeink szerint az 1,0 μg és 4,0 μg D₂R antagonistá kezelést kapott csoport szignifikánsan kevesebb időt töltött a platform körüli zónában, mint a kontroll csoport. A virtuális platformot körülvevő 25 cm-es zónában csak a 4,0 μg D₂R antagonistával kezelt csoport töltött kevesebb időt, mint a 0,1 μg D₂R antagonistával kezelt csoport. Az analízisből

kiderült, hogy csak a kontroll állatok tanultak térben specifikusan, hiszen szignifikánsan több időt töltenek a platform zónájában, mint a virtuális platform zónájában.

Az állatok lokomotoros aktivitását a habituáció és a teszt során is monitoroztuk, és kiszámítottuk habituáció és teszt során megtett útjuk különbségét. A csoportok között nem találtunk szignifikáns különbséget.

Összefoglalva, az intra-VP szulpirid mikroinjekció dóziszfüggően rontotta a tanulási folyamatokat az MWM paradigmában. Ennek oka elsősorban a specifikus térbeli tanulás károsodása lehet. Az 1,0 µg és a 4,0 µg szulpirid kezelés esetében a térbeli tanulás teljes deficitje figyelhető meg, de az elúszás stratégiájának romlása is megmutatkozik. A kísérlet folyamán mindegyik csoport megtanulta, hogy a platform az apparátus belső zónájában van, bár a 4,0 µg szulpirid ezt a tanulási folyamatot is rontotta. Az állatok lokomotoros aktivitását nem befolyásolta szignifikánsan egyik dózisú szulpirid kezelés sem.

4.2. A kondicionált helypreferencia teszt eredményei

A kondicionáló kvadránsban eltöltött idő értékeinek elemzése alapján megállapítható, hogy a habituáció során nem volt szignifikáns eltérés a csoportok között. A teszt során azonban a 4,0 µg D₂R antagonistával kezelt csoport állatai szignifikánsan több időt töltöttek a kondicionáló kvadránsban, mint az összes többi csoport. Emellett a 4,0 µg szulpiriddel kezelt csoport szignifikánsan több időt töltött kondicionáló kvadránsban a teszt során, mint a habituáció alatt.

A teszt és a habituáció során a kondicionáló kvadránsban töltött idő különbségének százalékos értékét elemezve pedig látható, hogy a 4,0 µg D₂R antagonistával kezelt csoport szignifikánsan több időt töltött a kondicionáló kvadránsban, mint a kontroll állatok.

A kísérlet során folyamatosan nyomon követtük az állatok lokomotoros aktivitását. A teszt és a habituáció során megtett távolságok különbségének elemzése alapján megállapítható, hogy a 4,0 µg szulpirid mikroinjekciót kapott csoport szignifikánsan kevesebbet mozgott a kontroll csoporthoz képest.

A kísérlet eredményei alapján kijelenthetjük, hogy a legnagyobb dózisú szulpirid mikroinjekció helypreferenciát váltott ki az állatokban. Továbbá, a szulpirid dóziszfüggően csökkentette az állatok által megtett távolságot az utolsó kezelés után 24 órával, a teszt során megfigyelhető csökkent lokomotoros aktivitást okozva.

4.3. A térbeli kondicionált helypreferencia teszt eredményei

A habituáció és a teszt során mért kondicionáló zónát tartalmazó kvadránsban töltött idő százalékos eloszlásának elemzése azt mutatta, hogy a 4,0 µg D₂R antagonistával kezelt csoport szignifikánsan hosszabb időt töltött a kondicionáló zónát tartalmazó kvadránsban a teszt során, mint a többi csoport. Emellett ugyanezen csoport a teszt során jelentősen több időt töltött a kondicionáló zónát tartalmazó kvadránsban, mint a habituáció során.

A kondicionáló zónában és a virtuális kondicionáló zónában eltöltött idő százalékos értékeit összehasonlítva nem mutatkozott szignifikáns eltérés a csoportok között.

A kondicionáló zónát tartalmazó kvadránsban töltött idő habituáció és teszt során mért százalékos értékeinek különbségét elemezve megállapítható, hogy a 4,0 µg D₂R antagonistával kezelt csoport szignifikánsan több időt töltött a kondicionáló zónát tartalmazó kvadránsban, mint a kontroll csoport.

A teszt és a habituáció során megtett távolság különbségét elemezve megfigyelhető, hogy a 4,0 µg D₂R antagonistával kezelt csoport szignifikánsan kevesebbet mozgott a kontroll állatoknál.

Összefoglalva, a térbeli CPP teszt folyamán a legnagyobb dózisú szulpirid mikroinjekció nem tudott helypreferenciát kialakítani a kondicionáló zóna iránt, amennyiben az állatoknak csupán a térbeli lokalizációja alapján kell felismerniük azt. Ugyanakkor, a 4,0 µg szulpirid helypreferenciát indukált a kondicionáló zónát tartalmazó kvadráns iránt. A dózis-függő lokomotoros tevékenység csökkenése ebben a paradigmában is megfigyelhető volt.

4.4. A neurotipikus és MAM-E17 állatokkal végzett Morris-féle úsztatási teszt eredményei

A neurotipikus állatok céltalálási latenciáit elemezve kiderült, hogy mindegyik kezelési csoport szignifikánsan gyorsabban megtalálta a platform helyét a teszt során, mint a habituáció alatt. A MAM-E17 állatok közül a kontroll csoport és a 0,1 µg D₂R antagonistával kezelt csoportban részesült állatok jelentősen gyorsabban találtak rá a platform helyére a teszt alatt, mint a habituáció során. A teszt során az 1,0 µg D₂R antagonistával kezelt csoport céltalálási latenciája szignifikánsan magasabb a kontroll és a 0,1 µg szulpiriddel kezelt csoportokhoz képest.

A kísérlet során mértük az apparátus belső zónájában (r=60 cm) töltött időt. A neurotipikus állatok közül mindegyik kezelési csoport szignifikánsan több időt töltött az

apparátus belső zónájában a teszt során, mint a habituáció alatt. A MAM-E17 állatok közül az 1,0 µg és 4,0 µg D₂R antagonistá kezelte csoport szignifikánsan kevesebb időt töltött a belső zónában a teszt során, mint a kontroll csoport és a 0,1 µg D₂R antagonistá kezelte csoport. A kontroll csoport és a 0,1 µg D₂R antagonistá kezelte csoport jelentősen több időt töltött az apparátus belső zónájában a teszt során, mint a habituáció alatt.

A platform és a virtuális platform 25 cm-es zónájában mért tartózkodási idők elemzése alapján a neurotipikus állatok esetén nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között. A MAM-E17 állatok közül az 1,0 µg D₂R antagonistával kezelte csoport szignifikánsan kevesebb időt töltött mind a virtuális platform, mind a platform körüli zónában, mint a kontroll csoport. A 4,0 µg D₂R antagonistá kezelte csoport szignifikánsan kevesebb időt töltött a platform körül, mint a kontroll csoport.

A neurotipikus és a MAM-E17 állatokkal végzett úsztatási kísérletek során meghatároztuk a platform és a virtuális platform körüli négyzetes zónák átlagos céltalálási latenciáját (s) (teszt-habit.) is. A neurotipikus állatok esetén a különböző dózisú szulpirid kezelése között nem találtunk szignifikáns különbséget, azonban szignifikáns különbség volt a platform, illetve a virtuális platform tekintetében. A MAM-E17 állatok esetén szignifikáns különbség volt a MAM-E17 kontroll állatok és az 1,0 µg D₂R antagonistá kezelte csoport között az átlagos céltalálási latenciában, ugyanis az 1,0 µg D₂R antagonistá kezelte csoport céltalálási latenciája szignifikánsan magasabb volt a MAM-E17 kontroll állatokénál a platform, és a virtuális platform esetén is.

A kísérlet során az állatok által megtett utat elemezve nem találtunk jelentős különbséget az állatcsoportok között.

Összegezve tehát, az MWM paradigmában a neurotipikus állatoknál nem volt megfigyelhető a szulpirid tanulást rontó hatása, míg a MAM-E17 állatok érzékenyebben reagálnak a VP-ba mikroinjektált szulpiridre. A MAM-E17 állatok közül az 1,0 µg és a 4,0 µg D₂R antagonistá kezelte csoport egyáltalán nem tudta megtanulni a platform helyét. A különböző dózisú szulpiriddel kezelte neurotipikus és MAM-E17 állatok lokomotoros aktivitásában nem mutatkozott jelentős eltérés.

4.5. A neurotipikus és a MAM-E17 állatokon végzett kondicionált helypreferencia teszt eredményei

A kondicionáló kvadránsban töltött időt elemezve megmutatkozott, hogy a 4,0 µg D₂R antagonistá kezeléssel részesült neurotipikus állatok a teszt során szignifikánsan több időt töltöttek a kondicionáló kvadráns területén, mint az összes többi csoport. Emellett a 4,0 µg szulpiriddal kezelt állatok a teszt során jelentősen több időt töltöttek a kondicionáló kvadránsban, mint a habituáció alatt. A MAM-E17 állatcsoportok esetében nem figyeltünk meg jelentős különbséget a kondicionáló kvadránsban eltöltött idő tekintetében.

A kísérlet során monitoroztuk az állatok lokomotoros aktivitását, a neurotipikus és a MAM-E17 állatok esetében is kiszámoltuk a habituáció és a teszt során megtett út különbségét. A MAM-E17 állatok esetében a 4,0 µg szulpiriddal kezelt csoport értékei szignifikánsan eltértek a 0,1 µg szulpiriddal kezelt csoporttól, valamint a kontroll csoporttól. Emellett a MAM-E17 kontroll állatok lokomotoros aktivitásának csökkenése (habituációról a tesztre) szignifikánsan kisebb volt, mint a neurotipikus kontroll állatoké. Továbbá, a 4,0 µg szulpiriddal kezelt neurotipikus és MAM-E17 állatok között is szignifikáns különbség mutatkozott.

Összefoglalva tehát, a CPP paradigmában a neurotipikus állatoknál a 4,0 µg D₂R antagonistá helypreferenciát váltott ki, míg a MAM-E17 állatoknál nem tapasztaltunk ilyen hatást. A neurotipikus állatok lokomotoros aktivitása a teszt ülésre lecsökkent, míg a MAM-E17 állatoknál alig változott a habituációhoz képest. Ugyanakkor, a szulpirid nagyobb dózisa a VP-ba mikroinjektálva hatékonyan csökkentették a lokomotoros aktivitást a MAM-E17 állatokban is.

5. Diszkusszió

5.1. A Morris-féle úsztatási teszt eredményeinek értékelése

Az egészséges Wistar patkányokkal végzett MWM teszt célja az volt, hogy megvizsgáljuk, miként befolyásolja a VP-ba injektált szulpirid a tanulási folyamatokat. Az allocentrikus MWM tesztben (77) az állatok elsősorban kétféle stratégiát követve találhatnak rá a platformra: térbeli tanulással megtanulják a platform pontos helyét, vagy azt tanulják meg, hogy a faltól el, a medence belső részébe kell úszniuk, ahol nagy valószínűséggel, viszonylag könnyen megtalálhatják a platformot. Eredményeink alapján az első kísérletsorozatban csak a

kontroll állatok tanulták meg specifikusan a platform térbeli helyét, mivel egyedül ezen csoport egyedei töltöttek átlagosan szignifikánsan több időt a platformot körülvevő, mint a virtuális platformot körülvevő zónában. Ugyanakkor, a teszt során az összes állatcsoport több időt töltött a medence belső zónájában, mint a habituáció során. Ez azt mutatja, hogy mindegyik csoport megtanulta, hogy a platform a medence belső zónájában van, habár a legnagyobb dózisú szulpirid mikroinjekció ezt a tanulási folyamatot is némileg rontotta.

A DA, illetve receptorai fontos szerepet játszanak a térbeli tanulási- és memóriakonszolidációs folyamatokban különböző agyterületeken. A D₁R-ok és a D₂R-ok aktivációja a HPC-ban szükséges a térbeli tanulási folyamatokhoz. A HPC gyrus dentatus régiójába mikroinjektált D₁R antagonistá SCH23390 rontja a térbeli tanulást MWM tesztben (78), emellett a HPC CA1-es régióban a D₂R receptorok gátlása károsítja a térbeli tanuláshoz köthető memóriefolyamatokat (79). A HPC mellett az általa beidegzett NAC D₁R-ai, illetve D₂R-ai is szükségesek a memóriakonszolidációhoz térbeli tanulási paradigmában (27, 28). A VP-ban a D₁R és a D₂R aktivációja is elősegíti a térbeli tanulás memóriakonszolidációs folyamatait, ugyanakkor, ahogy a jelen, s saját korábbi eredményeink (69, 80) alapján is láthatjuk, csak a VP D₂R aktivációja képez szükséges feltételt. Mindezek alapján megállapíthatjuk, hogy mindazon struktúrák, amelyekről kutatócsoportunk, vagy mások kimutatták, hogy a D₁R-ok vagy a D₂R-ok szükségesek a térbeli tanulási folyamatokhoz, mind elemei annak a limbicus, nevezetesen a HPC-NAC-VP-VTA tengelynek, amely az információ hosszútávú memóriába való átírását szabályozza (66).

5.2. A tradicionális és a térbeli kondicionált helypreferencia teszt eredményeinek értelmezése

Kísérleteinkben a legnagyobb dózisú szulpirid a VP-ba mikroinjektálva helypreferenciát indukált. Ahhoz, hogy egy anyag helypreferenciát alakítson ki a kísérleti állatokban, szükséges, hogy az állatban kiváltson egy pozitív emocionális hatást, és ez a hatás időben találkozzon a CPP paradigma ingereinek hatásával, hogy az ingerekhez tudjon asszociálódni. Emellett szükséges, hogy az így kialakult rövidtávú memórianyom hosszútávon rögzüljön, konszolidálódjon az idegrendszerben (81, 82). Amennyiben a fentebbi három faktor közül akár csak az egyik nem teljesül, a teszt ülés során nem figyelhetünk meg kialakult helypreferenciát. Hogyan lehetséges akkor, hogy a MWM paradigmában a szulpirid tanulást rontó hatású volt, de mégis helypreferencia alakult ki a hatására? Ezen elletmondás lehetséges

feloldásának kiderítésére alkottuk meg a térbeli CPP paradigmát. Az egyik fontos tanulási stratégia, amit az állatok a CPP paradigmában használhatnak, a térbeli tanulás (83). A térbeli CPP paradigma eredményei alapján arra következtethetünk, hogy az állatok nem voltak képesek a jutalmazó hatást a környezethez társítani tisztán térbeli tanulást alkalmazva, így a hagyományos CPP paradigma során valószínűleg más tanulási stratégiát alkalmaztak a kondicionáló kvadráns felismerésére. Eredményeink azt mutatták, hogy a térbeli CPP paradigma teszt fázisa során a legnagyobb dózisu szulpiriddel kezelt állatok nem töltöttek több időt a kondicionáló zónában, azonban a kondicionáló zónát tartalmazó kvadránsban igen. Feltételezhetjük, és ezt a MWM teszt eredményei is alátámasztják, hogy a 4,0 µg szulpiriddel kezelt állatok is tudnak tanulni -ha nem is térbeli jellemzők alapján-, s megtanulták, hogy a térbeli CPP apparátusban valami jutalmazó hatású volt, azonban az asszociációjuk pontatlan volt, nem tudták beazonosítani a kezelés helyét. Végül valószínűleg ez vezetett ahhoz, hogy ezen csoport állatai több időt töltöttek a kondicionáló zónához közel, azonban nem tudták megtalálni a kezelés helyét pontosan a térben. A tradicionális CPP teszt a kémiai anyagok jutalmazó, pozitív megerősítő hatásának vizsgálatára alkalmas paradigma (76). A megerősítés központi elmélete szerint a pozitív megerősítő hatással bíró anyagok facilitálják a tanulási és memóriefolyamatokat (84). Jelen eredményeink jelentőségét az is adja, hogy egy fontos ellenpélda létezésére hívják fel a figyelmet, miszerint a megerősítő/jutalmazó anyag nem feltétlenül fokozza univerzálisan a tanulást.

A kémiai anyagok jutalmazó és lokomotoros aktivitást növelő hatásai az idegrendszerben gyakran együtt járnak, de nem szükségszerűen. Korábbi kísérleteinkben kimutattuk, hogy a VP-ba injektált D₂R agonista quinpirol helyaverziót indukál, valamint csökkenti a VTA DA-erg aktivitását (85). Jelen kísérletünkben a szulpirid jutalmazó hatású volt, helypreferenciát váltott ki, ugyanakkor az állatok lokomotoros aktivitását csökkentette, viszont a két hatás nem korrelált egymással. Mindez azt jelzi, hogy jó eséllyel más mechanizmusok felelősek a két hatásért. Valóban, a jutalmazó hatás akut olyan értelemben, hogy a szulpirid által kiváltott pozitív emocionális hatásnak találkoznia kell időben a CPP paradigma ingereivel, hogy ki tudjon alakulni helypreferencia (86). Ezzel szemben, a szulpirid lokomotoros hatása egy hosszútávú, fokozatosan kialakuló hatás, amely az utolsó szulpirid kezelés után egy nappal is megfigyelhető volt.

5.3. A neurotipikus és MAM-E17 állatokkal végzett Morris-féle úsztatási teszt eredményei

Az egészséges állatok esetén a VP-ba mikroinjektált szulpirid dóziszfüggően rontja az állatok térbeli tanulási folyamatait, a neurotipikus állatokon azonban ez a hatás nem volt megfigyelhető. A két kísérlet közötti különbség abból eredhet, hogy a neurotipikus és MAM-E17 állatokon végzett kísérlet során több kondicionálás történt. Feltételezésünk szerint a kondicionálások számának növelése neurotipikus állatoknál képes lehetett kompenzálni a szulpirid térbeli tanulásra gyakorolt negatív hatását. Egy másik lehetséges magyarázat, hogy a kondicionálások számának növelésével a térbeli tanulási stratégia háttérbe szorult a faltól történő elúszás stratégiájával szemben, és miután a szulpirid elsősorban a térbeli tanulást rontja, ezért nem látjuk a céltalálási latenciák romlását a szulpiriddel kezelt neurotipikus csoportokban sem. Ezt támasztja alá, hogy a neurotipikus patkányokon végzett kísérleteink esetében - szemben a korábban az egészséges állatokon végzett kísérletekkel- a kontroll állatok a teszt során nem töltöttek szignifikánsan több időt a platform helyét körülvevő zónában, mint az virtuális platformot körülvevő zónában. Tovább árnyalja a képet, hogy egy a térbeli tanulásra még érzékenyebb paramétert alkalmazva a neurotipikus állatoknál kimutatható a térbeli tanulás. Mindezek alapján mindkét lehetséges magyarázatot igaznak fogadhatjuk el, vagyis a kondicionálások száma ténylegesen képes legalább részben kompenzálni a szulpirid tanulást, specifikusabban a térbeli tanulást rontó hatását, ugyanakkor úgy tűnik, hogy egyben a specifikus térbeli tanulási stratégiát is háttérbe szorítja. A MAM-E17 állatoknál a kompenzáló hatás nem volt megfigyelhető, sőt, egyik MAM-os csoport sem használt térbeli stratégiát. Emellett, a nagyobb dózisú antagonistával kezelt MAM-E17 állatok egyáltalán nem tudták megtanulni a platform helyét, sem térbeli, sem a faltól való elúszás stratégiáját használva. Mindez azt mutatja, hogy a MAM-E17 állatok feltételezhetően érzékenyebbek a VP-ba adott szulpirid mikroinjekció tanulást rontó hatására, mint a neurotipikus állatok. Több irodalmi adat is rendelkezésünkre áll, amely a MAM-E17 modell állatok csökkent teljesítményét mutatja a rejtett platformos Morris-féle úsztatási tesztben (87-90). Bár jelen kísérleteinkben a MAM-E17 kontroll állatok céltalálási latenciája nem romlott, de ez valószínűleg főleg annak köszönhető, hogy az állatok nem a térbeli tanulási stratégiát alkalmazták. Ezt megerősíti az a tény, hogy látható platformos Morris-féle úsztatási tesztben a MAM-E17 állatok tanulási képességei nem mutatnak csökkenést (89). A MWM paradigmában kapott eredmények mellett a MAM-E17 patkányok gyengébb tanulási, és általában kognitív képességeit a szakirodalomban több adat is

alátámasztja (72, 89, 90). A MAM-E17 modell állatok csökkent teljesítményt mutatnak más, HPC-hoz köthető téri munkamemóriát vizsgáló 8 karú labirintus tesztben (radial arm maze) (11). A skizofrénia állatmodellhez hasonlóan a skizofrén betegek allocentrikus térbeli tanulása is károsodott (91-94), de csökkent teljesítményt mutatnak az egocentrikus térbeli tanulás vizsgálatára alkalmas virtuális labirintusban is (95). Kimutatták továbbá, hogy skizofréniában szenvedő betegek a térbeli munkamemória tesztben is gyengébben teljesítenek (96). A kapott eredmények tehát megfeleltethetők a humán adatoknak.

5.4. A neurotipikus és MAM-E17 állatokkal végzett helypreferencia teszt eredményeinek értelmezése

A neurotipikus és MAM-E17 állatokkal végzett CPP kísérlet eredményei azt mutatják, hogy a szulpirid dózisfüggően helypreferenciát vált ki a neurotipikus állatoknál, megerősítve ezzel az egészséges állatokban kapott eredményeinket. Ezzel szemben, a MAM-E17 állatok esetében egyik dózisú szulpirid mikroinjekció sem indukált helypreferenciát. Ennek magyarázata lehet, hogy a helypreferencia kialakulásához ép memóriakonszolidáció szükséges (81), azonban a szulpirid, amint azt az MWM-paradigmában megfigyelhettük, általánosan rontja a MAM-E17 állatok tanulási folyamatait. A MAM-E17 állatokon végzett CPP vizsgálatok klinikai relevanciáját az adja, hogy ezen paradigma, a kémiai anyagok jutalmazó hatásának vizsgálata mellett lehetőséget nyújt azok lokomotoros hatásának vizsgálatára is, illetve, hogy a fokozott lokomotoros aktivitás párhuzamba állítható a skizofrénia pozitív tüneteivel (45, 46). A Kapur-féle „salience” (kiugró jelleg, jelentőség) elmélet szerint a skizofrén betegek pozitív tüneteinek hátterében az állhat, hogy a páciens a környezeti eseményeknek és jeleknek túlzott motivációs jelentőséget („salience”-t) tulajdonít (45), ami a környezeti ingerekre történő hiperreaktivitáshoz és ebből következően pszichomotoros izgatottsághoz vezet. A MAM-E17 állatoknál megfigyelhető megnövekedett lokomotoros aktivitás megfeleltethető lehet a skizofrén betegeknek leírt pszichomotoros agitációnak (46), így feltételezhetjük, hogy az állatok fokozott lokomotoros aktivitása legalább részben ezt az aberrált „salience”-t és hiperreaktivitást tükrözi (15, 73). Ennek megfelelően azt kellene látnunk, hogy az állatok többet mozognak bármilyen, de főleg új környezetben. Azonban, jelen kísérletünkben, amikor az állatok először találkoztak a CPP apparátussal (a habituációs ülésben), a neurotipikus állatok és a MAM-E17 állatok motoros aktivitása nem különbözött szignifikánsan. Az irodalomban találunk olyan eredményeket, melyek azt mutatják, hogy a

felnőtt hím MAM-E17 patkányok nem hiperaktívak, amikor először szembesülnek új környezettel (12, 58, 97, 98). Emellett léteznek olyan esetek, amikor ugyanazokat a patkányokat különböző életkorokban vizsgálták, így nem dönthető el, hogy a pubertás végén és a felnőttkorban megfigyelt hiperaktivitás csak ezekben az életkorokban jelentkezik, tükrözve a „salience” elméletet, vagy esetleg életkorokon átívelő habituációs zavarról lehet szó (72, 73, 90). Utóbbi értelmezés alapján a MAM-E17 patkányok hiperaktivitása csak idővel válik nyilvánvalóvá, mivel képtelenek habituálódni az új környezethez. Ezzel szemben, a neurotipikus állatok kezdeti intenzív felfedező viselkedése idővel lecsillapodik, mivel megtanulják, hogy a környezeti ingerek nagy része motivációs szempontból nem releváns. Az egészséges állatokon végzett CPP kísérleteink során a nagy dózisú szulpirid csökkentette az állatok lokomotoros aktivitását, de azt nem tudtuk eldönteni, hogy vajon a szulpirid a habituációs folyamatot gyorsítja-e fel, mivel a kontroll állatok nem habituálódtak a környezethez. Jelen kísérletben a kondicionálások megnövelt száma a neurotipikus állatcsoportok mindegyikénél a lokomotoros aktivitás hasonló csökkenéséhez vezetett a teszt során, amely alátámasztja habituációs hipotézisünket. Ezzel szemben a MAM-E17 kontroll állatok által megtett út hossza a teszt során csak minimálisan csökkent, habituációs zavarra utalva. Ugyanakkor, a nagyobb dózisú szulpirid mikroinjekciók alkalmazása a VP-ba helyreállította a habituációs zavart a MAM-E17 állatoknál.

Mennyire tekinthetjük pozitív tünetnek a habituációs zavart? Mi a különbség Kapur „salience” elmélete és az általunk itt megfogalmazott „habituációs” elmélet között? Kezdetben egy új környezetben számos környezeti jelzés átmeneti, de jelentős motivációs értéket kaphat, melyeknek hatása idővel gátlódik; ezt a folyamatot nevezzük habituációnak. Ebben a kontextusban az általunk állított „habituációs” elmélet a Kapur-féle „salience” elmélet egy speciális eseteként értelmezhető, amelyben bizonyos környezeti jelzések indokolatlanul megnövekedett és tartós motivációs jelentősége az elégtelen habituációs tanulási folyamatokra vezethető vissza. Hasonló megközelítést javasolnak Barkus és munkatársai is (99). Ezek alapján tehát a habituációs zavar végül vezethet pozitív tünetekhez, lényegileg annak egyik fontos oka lehet. Ez azért is különösen fontos, mivel a pszichózis korai stádiumában habituációs zavar figyelhető meg (100), tehát prodromális tünet lehet. Habituációs elméletünket támasztja alá az a tény is, hogy a skizofrén betegek habituációs deficitet mutatnak (100-102).

5.5. A VP-ba mikroinjektált szulpirid feltételezett hatásmechanizmusa(i)

A VP-ba mikroinjektált szulpirid általunk megfigyelt magatartási hatásainak létrejöttére alapvetően két fő lehetőség van: egyrészt a szulpirid lokálisan, a VP-on belül direkt vagy indirekt módon befolyásolhatja a VP neuronjainak aktivitását, illetve modulálhatja a szinaptikus plaszticitást; másrészt, az előbbi lokális hatásoktól függően más, a VP-mal direkt, vagy indirekt módon kapcsolatban álló agyterületek aktivitását, valamint szinaptikus plaszticitását is befolyásolhatja.

Lokálisan a D₂R antagonistá szulpirid a VP neuronális működését közvetlenül modulálhatja. A KIR-ben a D₂R-ok általában gátló hatásúak (103, 104). A VP-ban a D₂R-ok megtalálhatóak preszinaptikusan a VP neuronjain végződő NAC-ból érkező GABA-erg rostokon (63-65), valamint a BLA-ból érkező glutamáterg rostokon is (105). A DA mikroiontoforetikus adása a VP-ban csökkentette a GABA inhibitoros hatását, illetve a glutamát excitátoros hatását is (106). Emellett kimutatták, hogy a VP GABA-erg kimeneti neuronjai is expresszálnak a D₂R-ok csoportjába tartozó D₃R-okat (107).

A lokális akut hatás mellett a D₂R-ok hosszútávon a plaszticitást, a szinaptikus plaszticitást is befolyásolhatják. Kimutattuk, hogy a VP-ban a D₂R-ok stimulációja gátolja a BLA nagyfrekvenciás ingerlésének hatására kialakuló LTP-t valószínűleg a gátló BLA rostokon (108), míg LTD-t indukál valószínűleg a serkentő végződéseken (108). A D₂R stimuláció eltolja a NAC shell nagyfrekvenciás ingerlésére a VP-ban végződő GABA-erg rostokon kialakuló LTD-t LTP irányába(108). A VP-ba adott D₂R antagonisták szinaptikus plaszticitásra gyakorolt hatásáról nem áll rendelkezésünkre információ, ugyanakkor Meredith és munkatársai kimutatták, hogy a nem-szelektív haloperidol és a szelektív D₂R antagonistá eticloprid három napon keresztül történő szisztémás adása több agyterület közül egyedül a VP-ban indukál szinaptikus degenerációt, méghozzá valószínűleg gátló szinapszisokban (109). Ez a jelenség feltehetően a D₂R antagonisták által kiváltott szinaptikus gyengülés (LTD) végpontjának is tekinthető, de minden bizonnyal csökkenti az érintett bemenet hatását. A VP fő gátló bemenete a NAC-ból ered, ami gazdagon ellátja a VP-t GABA-erg beidegzéssel (110). Mindezek alapján feltételezhetjük, hogy a szulpirid a NAC-VP szinapszisok hosszútávú gyengüléséhez vezet, bár nem zárhatjuk ki teljesen, hogy a BLA-VP szinaptikus kapcsolatokat pedig erősíti.

A lokális hatások mellett, de azoktól nem függetlenül, a VP-ba adott szulpirid indirekt módon, távoli agyterületeken is kifejtheti hatását, s így befolyásolhatja a motivációt, valamint a megerősítési és tanulási folyamatokat. A legkézenfekvőbb jelölt a VP-ba mikroinjektált

szulpirid távoli hatásainak létrehozására a VP egyik fő kimenete, a limbicus rendszer DA forrása, a VTA. Miután jól ismert, hogy a VP a VTA populációs aktivitásának fő szabályozója (14), ezért a szulpirid lokálisan, a VP neuronjain hatva, végül képes lehet áttételesen a VTA aktivitását befolyásolni. Feltételezésünk szerint a szulpirid a VP-ba mikroinjektálva dózisfüggően helypreferenciát indukál, azonnali lokális preszinaptikus és/vagy posztzinaptikus mechanizmusokkal (lásd fentebb), a VTA DA-erg neuronjainak indirekt aktiválásával. Ez egy akut hatás, ami szükséges a kondicionált helypreferencia létrehozásához, mivel megköveteli az időbeli átfedést a droghatás és a kondicionáló környezet között (81, 82). Ezzel szemben, a térbeli tanulás romlásának és a lokomotoros aktivitás csökkenésének magyarázata lehet a NAC shell régióból eredő D₂R-t expresszáló GABA-erg rostok degenerációja, amely a VTA DA-erg populációs aktivitásának csökkenéséhez vezetett. Ez egy fokozatosan kialakuló, hosszútávú hatás, és nagy klinikai jelentősége lehet, mivel az egyik fő etiológiai tényező a skizofrénia pozitív tüneteinek hátterében a VTA DA-erg neuronok túlműködése (15).

Mindezek alapján megtaláltuk egy lehetséges mechanizmusát annak, hogy a D₂R antagonistá kezelés hogyan fejt ki hatását a limbicus rendszerben, s találtunk egy alternatív magyarázatot arra, hogy a jól ismert depolarizációs blokk mechanizmusa mellett (57) a D₂R antagonistá antipszichotikumok hogyan tudják javítani a skizofrénia tüneteit. A jövőbeli kutatásaink célja a szulpirid hatásmechanizmusának feltárása, nevezetesen a jelen kísérleti eredményeink értelmezése során kialakított, hatásmechanizmusra vonatkozó hipotéziseink alátámasztása. Reményeink szerint eredményeink hozzájárulhatnak a betegség patomechanizmusának alaposabb megismeréséhez, és hosszútávon új, célzottabb terápiás lehetőségek kifejlesztéséhez.

6. Összefoglalás

Kísérleteink során a következőket igazoltuk:

1. A térbeli tanulási folyamatok tanulmányozására szolgáló MWM paradigmában
 - a. a VP-ba mikroinjektált D₂R antagonistá szulpirid dózisfüggően rontotta az állatok céltalálási latenciáját.
 - b. a kontroll állatok kivételével egyik csoport sem alkalmazott valódi térbeli (specifikus) tanulási stratégiát, tehát a VP D₂R-ai szükségesek a térbeli tanuláshoz.
 - c. az 1,0 µg és 4,0 µg szulpiriddal kezelt csoportok esetén a faltól történő elúszás tanulási stratégiája is romlott a kontroll állatokéhoz képest, bár részben még ezen csoport állatai is megtanulták, hogy a platform a belső zónában található.
2. Az anyagok jutalmazó, pozitív megerősítő hatásának és az állatok lokomotoros aktivitásának mérésére szolgáló open field alapú CPP paradigma során:
 - a. a legnagyobb dózisú szulpiriddal kezelt csoport kondicionáló kvadránsban töltött ideje szignifikánsan magasabb volt a többi csoporténál, vagyis helypreferencia alakult ki. Ez alapján a VP D₂R-ainak nagymértékű gátlása jutalmazó hatású.
 - b. a legnagyobb dózisú szulpirid hosszútávon és fokozatosan csökkentette az állatok által megtett távolságot, vagyis a lokomotoros aktivitást.
3. Az általunk kifejlesztett térbeli CPP paradigma során:
 - a. részben reprodukáltuk a tradicionális CPP során kapott eredményeinket: a legnagyobb dózisú szulpiriddal kezelt csoport szignifikánsan több időt töltött a kondicionáló zónát tartalmazó kondicionáló kvadránsban,
 - b. ugyanakkor, a legnagyobb dózisú szulpiriddal kezelt állatok nem voltak képesek a jutalmazó hatást a kondicionáló zónához társítani pusztán térbeli elhelyezkedés alapján, vagyis térbeli tanulási deficitet mutattak.

4. A három paradigma együttes értelmezésével kísérleteink arra hívják fel a figyelmet, hogy a megerősítő/jutalmazó anyag nem feltétlenül a tanulás univerzális fokozója, sőt bizonyos tanulási formákat antagonizálhat.
5. A neurotipikus, valamint a MAM-E17 állatokon végzett MWM paradigma során:
 - a. a neurotipikus állatok esetében a kondicionálások számának növelése kompenzálta az VP-ba mikroinjektált szulpirid térbeli tanulást negatívan befolyásoló hatását.
 - b. a MAM-E17 állatok esetében azonban nem láttunk ilyen kompenzáló hatást, a nagyobb dózisú szulpiriddel kezelt csoportok sem a térbeli, sem a faltól történő elúszás stratégiáját használva nem tudták megtalálni a platformot. Ez alapján a MAM-E17 állatok érzékenyebbek a neurotipikus állatoknál az VP-ba mikroinjektált szulpirid tanulást rontó hatására.
6. A neurotipikus, valamint a MAM-E17 állatokkal végzett CPP paradigma során:
 - a. a neurotipikus állatcsoportoknál a VP-ba mikroinjektált szulpirid legnagyobb dózisa helypreferenciát okozott, ezzel reprodukáltuk az előző kísérletekben kapott eredményeinket.
 - b. MAM-E17 állatoknál nem alakult ki helypreferencia, ennek hátterében valószínűleg a szulpirid tanulást rontó hatása állhat, illetve az, hogy a MAM-E17 állatok érzékenyebbek erre a hatásra.
 - c. kimutattuk, hogy a MAM-E17 állatoknál a teszt során megfigyelhető megnövekedett lokomotoros aktivitás habituációs zavarnak tudható be.
 - d. A VP-ba mikroinjektált szulpirid dózisfüggően helyreállítja a MAM-E17 állatoknál megfigyelhető habituációs zavart.

7. Irodalomjegyzék

1. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016;388(10039):86-97.
2. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(7):538-44.
3. Jones CA, Watson DJ, Fone KC. Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol*. 2011;164(4):1162-94.
4. Bayer SA, Altman J, Russo RJ, Zhang X. Timetables of neurogenesis in the human brain based on experimentally determined patterns in the rat. *Neurotoxicology*. 1993;14(1):83-144.
5. Moore H, Jentsch JD, Ghajarnia M, Geyer MA, Grace AA. A neurobehavioral systems analysis of adult rats exposed to methylazoxymethanol acetate on E17: implications for the neuropathology of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2006;60(3):253-64.
6. Lavin A, Moore HM, Grace AA. Prenatal disruption of neocortical development alters prefrontal cortical neuron responses to dopamine in adult rats. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(8):1426-35.
7. Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD, Brown T, Egan MF, Weinberger DR, et al. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(4):379-86.
8. Tsai G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE, et al. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Archives of general psychiatry*. 1995;52(10):829-36.
9. Talamini LM, Ellenbroek B, Koch T, Korf J. Impaired sensory gating and attention in rats with developmental abnormalities of the mesocortex. Implications for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;911:486-94.
10. Flagstad P, Glenthøj BY, Didriksen M. Cognitive deficits caused by late gestational disruption of neurogenesis in rats: a preclinical model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(2):250-60.
11. Gourevitch R, Rocher C, Le Pen G, Krebs MO, Jay TM. Working memory deficits in adult rats after prenatal disruption of neurogenesis. *Behav Pharmacol*. 2004;15(4):287-92.
12. Flagstad P, Mork A, Glenthøj BY, van Beek J, Michael-Titus AT, Didriksen M. Disruption of neurogenesis on gestational day 17 in the rat causes behavioral changes relevant to positive and negative schizophrenia symptoms and alters amphetamine-induced dopamine release in nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(11):2052-64.
13. Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Bielau H, Bernstein HG, Steiner J, et al. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Frontiers in psychiatry*. 2014;5:47.
14. Floresco SB, West AR, Ash B, Moore H, Grace AA. Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nat Neurosci*. 2003;6(9):968-73.
15. Grace AA. Dopamine system dysregulation by the ventral subiculum as the common pathophysiological basis for schizophrenia psychosis, psychostimulant abuse, and stress. *Neurotox Res*. 2010;18(3-4):367-76.
16. Previc FH. *The Dopaminergic Mind in Human Evolution and History*
Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2009.
17. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*. 1998;80(1):1-27.
18. Tsai HC, Zhang F, Adamantidis A, Stuber GD, Bonci A, de Lecea L, et al. Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science*. 2009;324(5930):1080-4.
19. Danjo T, Yoshimi K, Funabiki K, Yawata S, Nakanishi S. Aversive behavior induced by optogenetic inactivation of ventral tegmental area dopamine neurons is mediated by dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(17):6455-60.

20. Ikemoto S, Panksepp J. The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Res Brain Res Rev.* 1999;31(1):6-41.
21. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev.* 1998;28(3):309-69.
22. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(6):483-94.
23. Granado 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):1-12.
24. 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(2):95-106.
25. 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(18):8477-81.
26. Packard MG, Teather LA. Amygdala modulation of multiple memory systems: hippocampus and caudate-putamen. *Neurobiol Learn Mem.* 1998;69(2):163-203.
27. Setlow B, McGaugh JL. Sulpiride infused into the nucleus accumbens posttraining impairs memory of spatial water maze training. *Behav Neurosci.* 1998;112(3):603-10.
28. Mele A, Avena M, Rouillet P, De Leonibus E, Mandillo S, Sargolini F, et al. Nucleus accumbens dopamine receptors in the consolidation of spatial memory. *Behav Pharmacol.* 2004;15(5-6):423-31.
29. 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(3):296-301.
30. Goto Y, Grace AA. Dopamine-dependent interactions between limbic and prefrontal cortical plasticity in the nucleus accumbens: disruption by cocaine sensitization. *Neuron.* 2005;47(2):255-66.
31. Ishikawa M, Otaka M, Huang YH, Neumann PA, Winters BD, Grace AA, et al. Dopamine triggers heterosynaptic plasticity. *J Neurosci.* 2013;33(16):6759-65.
32. Lisman J, Grace AA, Duzel E. A neoHebbian framework for episodic memory; role of dopamine-dependent late LTP. *Trends Neurosci.* 2011;34(10):536-47.
33. Calabresi P, Saiardi A, Pisani A, Baik JH, Centonze D, Mercuri NB, et al. Abnormal synaptic plasticity in the striatum of mice lacking dopamine D2 receptors. *J Neurosci.* 1997;17(12):4536-44.
34. Calabresi P, Centonze D, Gubellini P, Marfia GA, Pisani A, Sancesario G, et al. Synaptic transmission in the striatum: from plasticity to neurodegeneration. *Prog Neurobiol.* 2000;61(3):231-65.
35. Patel NH, Vyas NS, Puri BK, Nijran KS, Al-Nahhas A. Positron emission tomography in schizophrenia: a new perspective. *J Nucl Med.* 2010;51(4):511-20.
36. da Silva Alves F, Figuee M, van Amelsvoort T, Veltman D, de Haan L. The revised dopamine hypothesis of schizophrenia: evidence from pharmacological MRI studies with atypical antipsychotic medication. *Psychopharmacol Bull.* 2008;41(1):121-32.
37. Walter H, Kammerer H, Frasch K, Spitzer M, Abler B. Altered reward functions in patients on atypical antipsychotic medication in line with the revised dopamine hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;206(1):121-32.
38. Pogarell O, Koch W, Karch S, Dehning S, Muller N, Tatsch K, et al. Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry.* 2012;45 Suppl 1:S36-41.
39. Simpson EH, Winiger V, Biezonski DK, Haq I, Kandel ER, Kellendonk C. Selective overexpression of dopamine D3 receptors in the striatum disrupts motivation but not cognition. *Biol Psychiatry.* 2014;76(10):823-31.
40. Bird ED, Spokes EG, Iversen LL. Increased dopamine concentration in limbic areas of brain from patients dying with schizophrenia. *Brain.* 1979;102(2):347-60.
41. Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 1987;91(4):415-33.
42. Lodge DJ, Grace AA. Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. *J Neurosci.* 2007;27(42):11424-30.
43. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(8):524-32.

44. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grooten S, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*. 1995;378(6553):176-9.
45. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2003;160(1):13-23.
46. Powell CM, Miyakawa T. Schizophrenia-relevant behavioral testing in rodent models: a uniquely human disorder? *Biol Psychiatry*. 2006;59(12):1198-207.
47. Grace AA. Dopamine system dysregulation by the ventral subiculum as the common pathophysiological basis for schizophrenia psychosis, psychostimulant abuse, and stress. *Neurotoxicity Research*. 2010;18(3-4):367-76.
48. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, et al. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(17):9235-40.
49. Epstein J, Stern E, Silbersweig D. Mesolimbic activity associated with psychosis in schizophrenia. Symptom-specific PET studies. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;877:562-74.
50. Glenthøj BY, Mackeprang T, Svarer C, Rasmussen H, Pinborg LH, Friberg L, et al. Frontal dopamine D(2/3) receptor binding in drug-naïve first-episode schizophrenic patients correlates with positive psychotic symptoms and gender. *Biol Psychiatry*. 2006;60(6):621-9.
51. Kellendonk C, Simpson EH, Polan HJ, Malleret G, Vronskaya S, Winiger V, et al. Transient and selective overexpression of dopamine D2 receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. *Neuron*. 2006;49(4):603-15.
52. Shen LH, Liao MH, Tseng YC. Recent advances in imaging of dopaminergic neurons for evaluation of neuropsychiatric disorders. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:259349.
53. Meyer JS, Quenzer LF. *Psychopharmacology: Drugs, the brain, and behavior*. Sunderland (Massachusetts): Sinauer Associates; 2005.
54. Bunney BS, Grace AA. Acute and chronic haloperidol treatment: comparison of effects on nigral dopaminergic cell activity. *Life Sci*. 1978;23(16):1715-27.
55. Grace AA, Bunney BS. Induction of depolarization block in midbrain dopamine neurons by repeated administration of haloperidol: analysis using in vivo intracellular recording. *J Pharmacol Exp Ther*. 1986;238(3):1092-100.
56. Grace AA. The depolarization block hypothesis of neuroleptic action: implications for the etiology and treatment of schizophrenia. *Journal of neural transmission Supplementum*. 1992;36:91-131.
57. Grace AA, Bunney BS, Moore H, Todd CL. Dopamine-cell depolarization block as a model for the therapeutic actions of antipsychotic drugs. *Trends Neurosci*. 1997;20(1):31-7.
58. Perez SM, Lodge DJ. Aberrant dopamine D2-like receptor function in a rodent model of schizophrenia. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;343(2):288-95.
59. Seeman P. Are dopamine D2 receptors out of control in psychosis? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;46:146-52.
60. Soares-Cunha C, Coimbra B, Domingues AV, Vasconcelos N, Sousa N, Rodrigues AJ. Nucleus Accumbens Microcircuit Underlying D2-MSN-Driven Increase in Motivation. *eNeuro*. 2018;5(2).
61. 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(2):371-86.
62. 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(11):3177-88.
63. Murray AM, Ryoo HL, Gurevich E, Joyce JN. Localization of dopamine D3 receptors to mesolimbic and D2 receptors to mesostriatal regions of human forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(23):11271-5.
64. Noain D, Avale ME, Wedemeyer C, Calvo D, Peper M, Rubinstein M. Identification of brain neurons expressing the dopamine D4 receptor gene using BAC transgenic mice. *Eur J Neurosci*. 2006;24(9):2429-38.
65. Mengual E, Pickel VM. Ultrastructural immunocytochemical localization of the dopamine D2 receptor and tyrosine hydroxylase in the rat ventral pallidum. *Synapse*. 2002;43(3):151-62.

66. Lisman JE, Grace AA. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*. 2005;46(5):703-13.
67. Peczely L, Ollmann T, Laszlo K, Lenard L, Grace AA. The D2-like dopamine receptor agonist quinpirole microinjected into the ventral pallidum dose-dependently inhibits the VTA and induces place aversion. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022.
68. Lénárd L, Ollmann T, László K, Kovács A, Gálosi R, Kállai V, et al. Role of D2 Dopamine Receptors of the Ventral Pallidum in Inhibitory Avoidance Learning. *Behav Brain Res*. 2017;321:99-105.
69. Peczely L, Ollmann T, Laszlo K, Kovacs A, Galosi R, Kertes E, et al. Role of ventral pallidal D2 dopamine receptors in the consolidation of spatial memory. *Behav Brain Res*. 2016;313:1-9.
70. Lodge DJ, Grace AA. Gestational methylazoxymethanol acetate administration: a developmental disruption model of schizophrenia. *Behav Brain Res*. 2009;204(2):306-12.
71. Paxinos GW, C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 2nd ed. New York: Academic Press; 1986.
72. Le Pen G, Gourevitch R, Hazane F, Hoareau C, Jay TM, Krebs MO. Peri-pubertal maturation after developmental disturbance: a model for psychosis onset in the rat. *Neuroscience*. 2006;143(2):395-405.
73. Kállai V, Tóth A, Gálosi R, Péczely L, Ollmann T, Petykó Z, et al. The MAM-E17 schizophrenia rat model: Comprehensive behavioral analysis of pre-pubertal, pubertal and adult rats. *Behav Brain Res*. 2017;332:75-83.
74. Mauri MC, Bravin S, Bitetto A, Rudelli R, Invernizzi G. A risk-benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia. *Drug Saf*. 1996;14(5):288-98.
75. Nunez J. Morris Water Maze Experiment. *J Vis Exp*. 2008(19).
76. Hasenohrl RU, Oitzl MS, Huston JP. Conditioned place preference in the corral: a procedure for measuring reinforcing properties of drugs. *J Neurosci Methods*. 1989;30(2):141-6.
77. Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc*. 2006;1(2):848-58.
78. Wang F, Wan P, Wang W, Xiao B, Jin H, Jin Q. Dopamine in the hippocampal dentate gyrus modulates spatial learning via D1-like receptors. *Brain Res Bull*. 2019;144:101-7.
79. Caragea VM, Manahan-Vaughan D. Bidirectional Regulation of Hippocampal Synaptic Plasticity and Modulation of Cumulative Spatial Memory by Dopamine D2-Like Receptors. *Front Behav Neurosci*. 2021;15:803574.
80. Péczely L, Ollmann T, László K, Kovács A, Gálosi R, Szabó Á, et al. Effects of ventral pallidal D1 dopamine receptor activation on memory consolidation in morris water maze test. *Behav Brain Res*. 2014;274:211-8.
81. Lenard L, Laszlo K, Kertes E, Ollmann T, Peczely L, Kovacs A, et al. Substance P and neurotensin in the limbic system: Their roles in reinforcement and memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;85:1-20.
82. Huston JP, Silva MA, Topic B, Muller CP. What's conditioned in conditioned place preference? *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(3):162-6.
83. Cunningham CL, Patel P, Milner L. Spatial location is critical for conditioning place preference with visual but not tactile stimuli. *Behav Neurosci*. 2006;120(5):1115-32.
84. Huston JP. Memory facilitation by posttrial hypothalamic stimulation and other reinforcers: A central theory of reinforcement. 1977.
85. Peczely L, Ollmann T, Laszlo K, Lenard L, Grace AA. The D2-like Dopamine Receptor Agonist Quinpirole Microinjected Into the Ventral Pallidum Dose-Dependently Inhibits the VTA and Induces Place Aversion. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022;25(7):590-9.
86. Lénárd L, László K, Kertes E, Ollmann T, Péczely L, Kovács A, et al. Substance P and neurotensin in the limbic system: Their roles in reinforcement and memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;85:1-20.
87. Snyder MA, Adelman AE, Gao WJ. Gestational methylazoxymethanol exposure leads to NMDAR dysfunction in hippocampus during early development and lasting deficits in learning. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(2):328-40.
88. Ratajczak P, Kus K, Murawiecka P, Slodzinska I, Giermaziak W, Nowakowska E. Biochemical and cognitive impairments observed in animal models of schizophrenia induced by prenatal stress

- paradigm or methylazoxymethanol acetate administration. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2015;75(3):314-25.
89. Gastambide F, Taylor AM, Palmer C, Svard H, Karjalainen M, Janhunen SK, et al. Alterations in spatial memory and anxiety in the MAM E17 rat model of hippocampal pathology in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(21-22):4099-112.
 90. Hazane F, Krebs MO, Jay TM, Le Pen G. Behavioral perturbations after prenatal neurogenesis disturbance in female rat. *Neurotox Res*. 2009;15(4):311-20.
 91. Hanlon FM, Weisend MP, Hamilton DA, Jones AP, Thoma RJ, Huang M, et al. Impairment on the hippocampal-dependent virtual Morris water task in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006;87(1-3):67-80.
 92. Weniger G, Irle E. Allocentric memory impaired and egocentric memory intact as assessed by virtual reality in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;101(1-3):201-9.
 93. Landgraf S, Krebs MO, Olie JP, Committeri G, van der Meer E, Berthoz A, et al. Real world referencing and schizophrenia: are we experiencing the same reality? *Neuropsychologia*. 2010;48(10):2922-30.
 94. Folley BS, Astur R, Jagannathan K, Calhoun VD, Pearlson GD. Anomalous neural circuit function in schizophrenia during a virtual Morris water task. *NeuroImage*. 2010;49(4):3373-84.
 95. Siemerikus J, Irle E, Schmidt-Samoa C, Dechent P, Weniger G. Egocentric spatial learning in schizophrenia investigated with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage Clin*. 2012;1(1):153-63.
 96. Park S, Holzman PS. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of general psychiatry*. 1992;49(12):975-82.
 97. Du Y, Grace AA. Peripubertal diazepam administration prevents the emergence of dopamine system hyperresponsivity in the MAM developmental disruption model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(10):1881-8.
 98. Gomes FV, Guimaraes FS, Grace AA. Effects of pubertal cannabinoid administration on attentional set-shifting and dopaminergic hyper-responsivity in a developmental disruption model of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18(2).
 99. Barkus C, Sanderson DJ, Rawlins JN, Walton ME, Harrison PJ, Bannerman DM. What causes aberrant salience in schizophrenia? A role for impaired short-term habituation and the GRIA1 (GluA1) AMPA receptor subunit. *Mol Psychiatry*. 2014;19(10):1060-70.
 100. Avery SN, McHugo M, Armstrong K, Blackford JU, Woodward ND, Heckers S. Disrupted Habituation in the Early Stage of Psychosis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019;4(11):1004-12.
 101. Williams LE, Blackford JU, Luksik A, Gauthier I, Heckers S. Reduced habituation in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;151(1-3):124-32.
 102. Avery SN, McHugo M, Armstrong K, Blackford JU, Woodward ND, Heckers S. Stable habituation deficits in the early stage of psychosis: a 2-year follow-up study. *Translational psychiatry*. 2021;11(1):20.
 103. Vallar L, Meldolesi J. Mechanisms of signal transduction at the dopamine D2 receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 1989;10(2):74-7.
 104. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*. 2011;63(1):182-217.
 105. Clark M, Bracci E. Dichotomous dopaminergic control of ventral pallidum neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:260.
 106. Johnson PI, Napier TC. GABA- and glutamate-evoked responses in the rat ventral pallidum are modulated by dopamine. *Eur J Neurosci*. 1997;9(7):1397-406.
 107. Pribiag H, Shin S, Wang EH, Sun F, Datta P, Okamoto A, et al. Ventral pallidum DRD3 potentiates a pallido-habenular circuit driving accumbal dopamine release and cocaine seeking. *Neuron*. 2021;109(13):2165-82 e10.
 108. Peczely L, Grace AA. The dose-dependent effect of the D2R agonist quinpirole microinjected into the ventral pallidum on information flow in the limbic system. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2024;134:111059.

109. Meredith GE, Switzer RC, 3rd, Napier TC. Short-term, D2 receptor blockade induces synaptic degeneration, reduces levels of tyrosine hydroxylase and brain-derived neurotrophic factor, and enhances D2-mediated firing in the ventral pallidum. *Brain Res.* 2004;995(1):14-22.
110. Zahm DS, Heimer L. Two transpallidal pathways originating in the rat nucleus accumbens. *J Comp Neurol.* 1990;302(3):437-46.

8. Publikációs jegyzék

8.1. A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

Dusa D, Ollmann T, Kállai V, Lénárd L, Kertes E, Berta B, Szabó Á, László K, Gálosi R, Zagoracz O, Karádi Z, Péczely L. The antipsychotic drug sulpiride in the ventral pallidum paradoxically impairs learning and induces place preference. *Sci Rep.* 2022 Nov 10;12(1):19247. doi: 10.1038/s41598-022-23450-z. PMID: 36357539; PMCID: PMC9649625. (IF: 4.600), Q-besorolás: D1

Péczely L, **Dusa D**, Lénárd L, Ollmann T, Kertes E, Gálosi R, Berta B, Szabó Á, László K, Zagoracz O, Karádi Z, Kállai V. The antipsychotic agent sulpiride microinjected into the ventral pallidum restores positive symptom-like habituation disturbance in MAM-E17 schizophrenia model rats. *Sci Rep.* 2024 May 29;14(1):12305. doi: 10.1038/s41598-024-63059-y. PMID: 38811614; PMCID: PMC11136981. (IF: 3.800), Q-besorolás: D1

8.2. Egyéb impakt faktoros publikációk

Kállai V, Lénárd L, Péczely L, Gálosi R, **Dusa D**, Tóth A, László K, Kertes E, Kovács A, Zagoracz O, Berta B, Karádi Z, Ollmann T. Cognitive performance of the MAM-E17 schizophrenia model rats in different age-periods. *Behav Brain Res.* 2020 Feb 3;379:112345. doi: 10.1016/j.bbr.2019.112345. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31704232. (IF: 3.332), Q-besorolás: Q2

Zagoracz O, Ollmann T, Péczely L, László K, Kovács A, Berta B, Kállai V, Kertes E, Vörös D, **Dusa D**, Szabó Á, Lénárd L. A single injection of neuropeptide QRFP in the lateral hypothalamus decreased food intake. *Journal of Psychopharmacology* 2025 Mar; 39(3):254-264. doi: 10.1177/02698811241311454. Epub 2025 Feb 8. PMID: 39921588(IF: 4.5), Q-besorolás: D1

8.3. Előadások és konferencia absztraktok

Zagorác, O ; Ollmann, T ; Péczely, L ; László, K ; Kovács, A ; Berta, B ; Kállai, V ; Kertes, E ; Vörös, D ; **Dusa, D** et al. Neuropeptide QRFP enhances memory in passive avoidance paradigm. In: International Neuroscience Conference, Pécs 2024: Abstract book, Pécs, Magyarország (2024) 302 p. p. 195 Paper: P6.08

Dusa, DA ; Kállai, V ; Ollmann, T ; László, K ; Kertes, E ; Marosné, BB ; Gálosi, R ; Zagoracz, O ; Lénárd, L ; Péczely, LZ The effects of sulpirid on spatial learning in healthy and MAM E-17 schizophrenia model rats. In: IBRO Workshop (2020) Paper: 46

Trencsényi, E ; Szabó, Á ; Hegedűs, DÁ ; Mokbel, T ; Péczely, L ; Ollmann, T ; **Dusa, D** ; Kállai, V ; Lénárd, L, Examination of learning capabilities on MAM-E17 schizophrenia rat model in prepuberty, puberty, and adulthood. In: 14th Young European Scientist Meeting (2019) p. 50

Kállai, V ; Ollmann, T ; Péczely, L ; Gálosi, R ; Tóth, A ; Kovács, A ; **Dusa, D** ; Berta, B ; Kertes, E ; László, K et al. A MAM-E17 skizofrénia patkánymodell: kognitív képességek vizsgálata 3 különböző életkorban. In: Magyar Élettani Társaság 2018. évi Vándorgyűlése: előadás és poszter absztraktok (2018) 132 p. Paper: P2.12

Ollmann, T ; Péczely, L ; Kállai, V ; **Dusa, D** ; László, K ; Berta, B ; Kovács, A ; Kertes, E ; Gálosi, R ; Zagoracz, O et al. Role of ventral pallidal dopamine-neurotensin interactions in the regulation of reward and anxiety. In: Magyar Élettani Társaság 2018. évi Vándorgyűlése: előadás és poszter absztraktok (2018) 132 p. Paper: PP1.52

Péczely, L ; Ollmann, T ; Kállai, V ; **Dusa, D** ; László, K ; Berta, B ; Kovács, A ; Kertes, E ; Gálosi, R ; Zagoracz, O et al. A ventralis pallidumba injektált szulpirid hatása a tanulási folyamatokra Morris-féle úsztatási tesztben egészséges és MAM-E17 skizofrénia modell állatokon. In: Magyar Élettani Társaság 2018. évi Vándorgyűlése: előadás és poszter absztraktok (2018) 132 p. Paper: P2.11

Tóth-Pál, Zs ; Szabó, Á ; Trencsényi, E ; Rinfel, A ; Péczely, L ; Ollmann, T ; **Dusa, D** ; Kállai, V ; Lénárd, L, General activity and sensorimotor gating in the MAM-E17 schizophrenia rat model. In: The Association of Medical Schools in Europe (AMSE) 2018 Regular Conference & General Assembly: Best Practice for Research Teaching in Medical Schools in WHO Europe (2018) pp. 39-40. , 2 p.

Trencsényi, E ; Szabó, Á; Rinfel, A; Tóth-Pál, Zs; Péczely, L ; Ollmann, T ; **Dusa, D**; Kállai, V; Lénárd, L, Examination of cognitive performance on MAM-E17 schizophrenia rat model in different age-periods. In: Recoop, HST Association (szerk.) RECOOP 9th Annual Project Review Meeting (2018) 140 p. p. 54