

**A ventralis pallidum neurotenzinreceptorainak szerepe a
magatartás szabályozásában**

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Ollmann Tamás

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR**

**Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola
Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Szekeres Júlia
Programvezető: Prof. Dr. Karádi Zoltán
Témavezető: Prof. Dr. Lénárd László**

Pécs, 2016

Tartalom

Tartalom	2
1. Bevezetés.....	4
1.1. Jutalmazás, drogaddikció, szorongás	5
1.2. Neurotenzin	6
1.2.1. A neurotenzin kémiai szerkezete.....	6
1.2.2. A neurotenzin szöveti megoszlása	7
1.2.3. A neurotenzin receptorai	7
1.2.4. A neurotenzin funkciói és klinikai jelentősége	8
1.2.5. A neurotenzin hatásai a különböző neurotranszmitterekre	11
1.3. A ventralis pallidum	13
1.3.1. A ventralis pallidum funkciói.....	13
1.3.2. A ventralis pallidum alrégiói és kapcsolataik.....	14
1.3.3. A ventralis pallidumban található neurontípusok.....	15
1.3.4. A ventralis pallidum neurotranszmitterei és -modulátorai	16
1.3.5. A neurotenzin szerepe a ventralis pallidumban.....	19
2. Célkitűzések	20
3. Kísérleti módszertan.....	21
3.1. Kísérleti állatok	21
3.2. Sztereotaxikus műtét	21
3.3. Az alkalmazott kísérleti anyagok és azok mikroinjekciója	23
3.4. Magatartási vizsgálatok.....	25
3.4.1. Open field teszt.....	25
3.4.2. Kondicionált helypreferencia-teszt.....	26
3.4.3. Emelt keresztpalló teszt.....	27
3.5. Az eredmények értékelése	28
3.5.1. Szövevény	28
3.5.2. Statisztikai módszerek	29
4. Eredmények.....	30
4.1. Szöveti leletek	30
4.2. Open field teszt.....	33
4.3. Kondicionált helypreferencia teszt.....	35
4.4. Emelt keresztpalló teszt.....	41
5. Diskusszió.....	46
5.1. A ventralis pallidum NTS1-receptorainak szerepe a lokomotoros aktivitás szabályozásában	46
5.2. A ventralis pallidum NTS1-receptorainak szerepe a jutalmazásban.....	47
5.3. A ventralis pallidum NTS1-receptorainak szerepe a szorongás szabályozásában	49
5.4. A 250 ng-os neurotenzin mikroinjekciók hatástalanságának lehetséges okai	50
5.5. A neurotenzin lehetséges hatásmechanizmusa a ventralis pallidumban	52
5.6. A ventralis pallidumba mikroinjektált neurotenzin feltételezett hatása a ventralis tegmentalis area aktivitására.....	54
5.7. A dopamin szerepe a neurotenzin hatásmechanizmusában.....	55

5.8 Eredményeink lehetséges klinikai relevanciája.....	59
6. Összefoglalás.....	60
7. Köszönetnyilvánítás	61
8. Rövidítésjegyzék	62
9. Publikációs jegyzék.....	64
9.1. A disszertáció témájához kapcsolódó publikációk.....	64
9.2. Egyéb impaktfaktoros publikációk.....	64
9.3. Egyéb publikációk és citálható absztraktok	65
9.4. Előadások és konferenciaabsztraktok.....	67
10. Irodalomjegyzék.....	73
11. Mellékletek.....	101

1. Bevezetés

Napjainkban a drogaddikció, illetve a szorongásos zavarok igen komoly egészségügyi és társadalmi problémát jelentenek. Számos neuromodulátor szerepét leírták már ezekben a folyamatokban [1, 2], ezek közé tartozik a neurotensin (NT) is [3-8]. A NT számos más transzmitter hatását befolyásolja a központi idegrendszerben, ezek közül a legfontosabb a dopamin (DA) [4, 9-15], a gamma-amino-vajsav (GABA) [11, 14-16], a glutamát [14, 15, 17], a szerotonin (ST) [14, 18], valamint az acetyl-kolin [14].

A NT a központi idegrendszer szerteágazó területein megtalálható, így a motivációs és jutalmazó folyamatokban központi szerepet betöltő, a nucleus accumbensből (NAC) a ventralis pallidumba (VP) projiciáló ventralis striatopallidális pálya végződéseiben is [19, 20].

A VP a magatartás szabályozásának egyik fontos integráló központja [21-24]. Részt vesz a motivációs és a jutalomszignálok hatásának feldolgozásában és integrálásában [23], valamint a szorongás szabályozásában is [25, 26]. A VP-ban kimutattak NT-erg axonterminálisokat, valamint NT-receptorokat is [19, 20, 24], azonban a VP NT-receptorainak magatartásban játszott szerepéről jelenleg még kevés információ áll a rendelkezésünkre. Jelen kísérleteinkben a VP-ba injektált NT magatartás-szabályozásban, azon belül is a jutalmazásban és a megerősítésben, valamint a szorongásban betöltött szerepének vizsgálatát tűztük ki célul. A megerősítésre, illetve jutalmazásra gyakorolt hatást kondicionált helypreferencia (CPP) teszt segítségével, a szorongást befolyásoló hatást emelt keresztpalló teszt (EPM) segítségével vizsgáltuk meg. A fentiek mellett open field (OPF) tesztben a NT esetleges lokomotoros aktivitásra gyakorolt hatását is megvizsgáltuk.

A NT számos agyterületen a DA-erg rendszerrel interakcióban fejti ki hatását [12, 13]. A DA a VP-ban megtalálható egyik fontos neurotranszmitter [27], magatartási hatásai is részben ismertek, azonban a DA-erg és NT-erg transzmisszió együttes, ill. kölcsönhatásait még nem vizsgálták ezen a területen. Kísérleteink másik fő célja az volt, hogy ha a NT valamelyik paradigmában

hatásosnak bizonyul, akkor megvizsgáljuk, hogy ezek a hatások a DA-nal interakcióban valósulnak-e meg.

1.1. Jutalmazás, drogaddikció, szorongás

A jutalmat és a pozitív megerősítést általában olyan eseményként definiálják, amelynek a hatására egy adott válasz előfordulási gyakorisága megnő [1, 28, 29]. Pszichológiai definíció szerint a jutalom kellemes érzetet és élvezetet kelt az élőlényben [30]. A jutalom elérésére való folyamatos törekvés hozzá szokást, addikciót hozhat létre, a drogaddikció során pedig már destruktív és maladaptív viselkedésformák jönnek létre [1, 30]. A drogaddikció napjaink egyik legsúlyosabb népegészségügyi problémáját jelenti. A félelem és a szorongás a környezet különböző ingereire adott fiziológias válaszreakciók. A szorongás tartós fennállása azonban számos krónikus betegség rizikófaktora is [31].

A jutalmazás és a szorongás szabályozásában különböző, a limbikus rendszerhez kapcsolódó agyterületek vesznek részt [1, 29, 30, 32], mint pl. a praefrontalis kéreg (PFC) [33, 34], az anterior cingularis kéreg [34], az amygdala [26, 30], a NAC [30, 35], a VTA [30, 36] és a VP [23, 26, 36]. Emellett számos neurotranszmitternek és -modulátornak szerepe van a fenti folyamatokban [1, 2], mint pl. GABA [30, 37], glutamát [38, 39], valamint a különféle monoaminok [6, 35, 40-43]. Utóbbiak egyik fontos tagja a DA, amely jelentős részben a mezolimbikus DA-erg rendszeren keresztül fejti ki hatásait [35]. Neuropeptidek, úgy mint a P-anyag [25, 44-46] vagy a NT [3, 5-8] szintén bizonyítottan részt vesznek a jutalmazás és a szorongás szabályozásában.

1.2. Neurotenzin

1.2.1. A neurotenzin kémiai szerkezete

A NT egy 13 aminosavból álló, ún. tridekapeptid, amely neurotranszmitter és neuromodulátor funkciót tölt be a központi idegrendszerben [15, 47-53]. A peptidet először Robert Carraway és Susan E. Leeman izolálta hypothalamusból 1973-ban [54]. Mivel idegszövetből izolálták, perifériásan adva pedig hypotensiót okozott, ezért a neurotenzin nevet kapta [54]. Pontos szerkezetét 2 évvel később határozták meg [55]. A neurotenzin szekvenciája emberben és patkányban: pyroGlu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu-OH [55]. Más fajokban a szerkezete ettől eltérhet, viszont a C-terminális 6 aminosav szekvenciája konzervált [51], és azt is kimutatták, hogy általában ez a fragmentum (NT(8-13)) hordozza a NT biológiai hatását [56]. Ennek ellenére a NT és a NT(8-13) hatása nem mindig azonos: a NT-fragmentumokat a substantia nigrában a NT-nél nagyobb dózisban szükséges alkalmazni a tüzelési frekvencia rövid ideig tartó, azonos mértékű megváltoztatásához [57], továbbá a substantia nigra és a VTA neuronjai is rövidebb választ adnak NT(8-13)-ra és NT(9-13)-ra, mint NT-re [57, 58]. A caudatumba injektált NT és NT(8-13) hasonló mértékben fokozza a GABA-felszabadulást, a DA-felszabadulást viszont ugyanabban a dózisban csak a NT fokozza, a NT(8-13)-ból tízszeres dózis szükséges, de a hatás még akkor is gyengébb [59]. A VTA-ba injektált NT és érdekes módon a NT(1-11) is helypreferenciát vált ki, míg a NT(8-13) nem [3].

A C-terminális számos más neuropeptid, pl. a NT-nel közös génen (NT/NN gén) kódolt, illetve közös prekursorból (pro-NT) eredő neuromedin N esetében is hasonló a NT-éhez [60]. Az először kétéltűekből izolált [61, 62], de emlősökben is kimutatható [63] xenopsin, valamint a madaraktól izolált LANT-6 [64] szintén strukturális hasonlóságokat mutat a NT-nel.

1.2.2. A neurotensin szöveti megoszlása

A NT az ún. brain-gut-peptidek közé tartozik, tehát egyaránt kimutatható a központi idegrendszerben, valamint a gastrointestinalis rendszerben is [65]. A központi idegrendszerben a NT a szervezet egészében fellelhető teljes mennyiségének mintegy 10%-a található meg [65]. A peptidet először a hypothalamusból izolálták, de nagy mennyiségben kimutatható a substantia nigrában, a periaqueductalis szürkeállományban, a nucleus accumbensben, az amygdalában, a globus pallidusban, a nucleus caudatusban, a putamenben, a hippocampusban, a nucleus ruberben, a nucleus subthalamicusban, a kisagyban, valamint az agykéreg számos területén [4, 48, 51, 65-67]. Emellett nagy mennyiségben előfordul a hypophysis elülső, illetve hátulsó lebenyében is [65].

Az általunk vizsgált struktúrában, a VP-ban szintén kimutattak NT-erg axonterminálisokat, azonban a NT-immunoreaktivitás eloszlása a VP-n belül egyenlőtlen: a VP ventromedialisan erősen jelölődik, a lateralis része viszont NT-ben szegény [19]. A NT endogén koncentrációja a VP-ban kb. $74 \pm 12 \cdot 10^{-18}$ mol/10 μ l [67].

A NT teljes mennyiségének kb. 85%-a a bélben található, emellett kimutatható még a májban és a gyomorban, de a tüdőben, vesében, húgyhólyagban, a szívben, a thymusban, és a mellékvesében is [65, 68].

1.2.3. A neurotensin receptorai

A NT legalább három különböző típusú receptoron (NTS1, NTS2 és NTS3) fejti ki a hatásait [13, 14, 49-53]. A NT és receptorai a központi idegrendszer számos területén kimutathatók: legnagyobb mennyiségben az agykéregben, az amygdalában, a NAC-ben, és a VP-ban is [4, 51].

Az 1980-as évek elején 2 különböző affinitású NT-kötőhelyet azonosítottak: magas affinitású, levocabastinra nem érzékeny receptorokat, valamint alacsony affinitású, levocabastinra érzékeny receptorokat [69, 70]. Ma (klónozásuk sorrendje alapján) a nagyobb affinitású ($K_d = 0,1-0,3$ nmol/l) kötőhelyeket [71, 72] NTS1-receptoroknak, a kisebb affinitásúakat ($K_d = 3-10$ nmol/l) NTS2-

receptoroknak nevezzük [73, 74]. A NTS1- és NTS2-receptorok 7 transzmembrán doménből álló, G-protein-kapcsolt receptorok [51, 71, 74, 75].

A kétféle receptor jelátvittele különböző [13, 14, 49-52]. A NTS1-receptorok inozitol-foszfáton keresztül növelik az intracelluláris kalciumszintet, emellett egyes sejtekben gátolják, másokban stimulálják az adenil-ciklázt, de Rho-GTP-ázokon és NFκB-dependens utakon is hathatnak [75]. A NTS2-receptorokra szintén több jelátviteli út is jellemző [75]. Kínai hörcsög ovariumsejt-kultúrában expresszált NTS2-receptorokon a NTS1-antagonista SR 48692 és SR 142948A indukál jelátvitelt (Ca^{2+} -beáramlás, illetve mitogénaktivált proteinkinázok (MAPK) aktivációja), míg a NT és a levocabastin ezeket a hatásokat kivédi [76]. Kisagyi szemcse-sejteken viszont a NT is képes MAPK-okat aktiválni, Ca^{2+} -beáramlást viszont ezekben a sejtekben sem indukál [77]. Az adenil-cikláz gátlása szintén egy lehetséges jelátviteli mechanizmus [75].

A NTS3-receptor (sortilin-1) egyetlen transzmembrán doménből áll, és nem kapcsolódik G-proteinhez [78, 79]. További fontos jellemzője, hogy 90%-ban intracellulárisan (főleg az endoplazmatikus retikulumban, illetve a Golgi-apparátusban) lokalizálódik, de kis mennyiségben a sejt felszínén is kimutatható [4, 78-80]. Egy negyedik fehérjéről, a sortilinLA/LR11-ről (NTS4) szintén leírták, hogy képes NT-t kötni [52, 81].

1.2.4. A neurotensin funkciói és klinikai jelentősége

A NT szerepet játszik a jutalmazás szabályozásában [4, 14, 53], illetve a függőség kialakulásában [8, 14, 53, 82], hiszen számos agyterületen, illetve szisztémásan adva pszichostimuláns hatású [4, 8, 14, 53, 83, 84]. A NT jutalmazó, illetve pozitív megerősítő hatással rendelkezik a VTA-ban [3, 85-87], a NAC-ben, a subiculumban [88], valamint az amygdala centralis magjában [89], de a laterális hypothalamusban nem [90].

A VTA-ban fokozza a lokomotoros aktivitást, illetve az ágaskodást [91-94]. Intracerebroventricularis injekciója szenzitizál az amfetamin lokomotoros hatására [95]. Szisztémásan adott NTS1-antagonista SR 48692 csökkenti a kokainra adott lokomotoros választ, az ágaskodást és a helypreferenciát [96, 97], továbbá

késlelteti vagy csökkenti a kokain-, illetve az amfetaminszenzitizáció kialakulását [98-100].

A fentiekkel éles ellentétben áll, hogy egyes hatásai hasonlóak az atípusos neuroleptikumokéhoz [10, 11, 47, 84, 101-105], így szerepe lehet az antipszichotikus szerek hatásmechanizmusában is. A NT-analóg NT69L blokkolja a kokain és amfetamin akut lokomotoros hatását [106], illetve a lokomotoros szenzitizációt [107, 108]. Fontos szerepe van a skizofréniában is [82, 109], skizofréria esetén a liquorban alacsony NT-koncentráció mérhető [105]. Láthatjuk tehát, hogy a NT számos hatását a DA-erg rendszer modulációján keresztül fejt ki, ez a moduláció viszont agyterületenként igen eltérő lehet [4, 9-15].

Szerepét már az anxietás szabályozásában is leírták. A NAC-be mikroinjektált NT a monoaminrendszerek állapotától függően anxiolitikus [110], illetve anxiogén [111] hatású is lehet. NTS1-KO-egerek OPF tesztben több időt töltenek az apparátus fala mellett, amely szorongásra utal [112]. A szelektív NTS1-agonista PD 149163 gátolja a félelem által potenciózott megrezzenési (fear-potentiated startle) reakciót [5] és a láb elektromos sokkolása által kiváltott ultrahangos vokalizációt [7]. A NTS2-agonista β -laktotenzin per os adása és i.p. injekciója anxiolitikus hatású [6].

A NT-nek a tanulásban, illetve a memóriefolyamatokban is szerepe van: az amygdala centralis magjában fokozza a térbeli [113], illetve a büntetéses tanulást [114]. A corpus mamillaréban szintén fokozza a büntetéses tanulást [115], az NTS1-agonista PD149163 subcutan adása viszont gátolja azt [116].

A NT a központi idegrendszer számos területén (a centralis amygdalában, a hypothalamusban, a thalamusban, a periaqueductalis szürkeállományban, valamint a rostralis-ventromedialis medullában) részt vesz a fájdalom feldolgozásában [52, 117]: az opioidoktól független antinocicepcióban [118], illetve az opioidokkal interakcióban egyaránt [119, 120].

A NT részt vesz a táplálkozás szabályozásában is. Intracerebroventricularisan [121], a hypothalamus nucleus paraventricularisába [122] vagy ventromedialis régiójába [123], a VTA-ba [124], a nucleus tractus solitariiba [125] vagy a substantia nigrába [126] injektálva anorexigén hatású, viszont a laterális hypothalamusban nem [123]. A NT anorexigén hatását DA-agonisták

potenciózzák [123]. Más hormonok szintén részben a NT-erg rendszeren keresztül fejt ki anorexigén hatásukat [127]. A NT-analóg NT69L intraperitonealis adása csökkenti a testtömeget [128], így a NT-agonistáknak a jövőben az elhízás kezelésében is lehet létjogosultságuk.

A peptidnek az alvás-ébrenlét szabályozásában is szerepe van [129]. NT adása ébresztő hatású, illetve megnyújtja a mély alvás megjelenésének latenciáját [130].

A NT a testhőmérséklet szabályozásában is fontos, mivel hypothermiát vált ki [131]. Ennek klinikai jelentősége az, hogy javíthatja a központi idegrendszeri keringészavarok prognózisát [132].

A NT ugyancsak részt vesz a hypothalamo-hypophysealis-rendszer hormonszekréciónak szabályozásában is: így a DA, a kortikotróp releasing hormon (CRH), és ezáltal a stresszválasz, a növekedési hormon releasing hormon (GHRH), valamint a prolaktin felszabadulásának szabályozásában [4, 53, 133].

Neuroprotektív hatását is leírták: ischaemiamodellekben a NT csökkenti az elhalás mértékét, valamint csökkenti a neurológiai tüneteket, ez a hypothermiás hatással lehet összefüggésben [132, 134, 135]. A NT-nek szerepe van a Parkinson-kór patomechanizmusában is [14, 82, 109]: Parkinson-kór esetén csökken az agyban a NTS1-receptor mRNS-ének mennyisége [136], továbbá patkányokban 6-hidroxi-dopaminos (6-OH-DA) laesio után a NT-analóg NT69L antiparkinsonos hatással rendelkezik [137]. Más neurodegeneratív betegségekkel szintén összefüggésbe hozható a NT: Alzheimer-kór esetén csökken a NT-t tartalmazó neuronok száma a nucleus suprachiasmaticusban, ennek szerepe lehet a cirkadián ritmus szabályozásának zavaraiiban [138]. Öregedés során szintén csökken a NT-erg szignalizáció, ennek szerepe lehet az öregedés során jelentkező kognitív deficit kialakulásában [139].

A NT a szív-érrendszerben is nagy jelentőségű: növeli a szív frekvenciáját, kontraktilitását, általában csökkenti a vérnyomást [140]. A beadás helyétől, illetve az élőlény éberségétől függően [141, 142] különböző érterületeken vazokonstriktiót, illetve –dilatációt okozhat, hatásai általában más keringésszabályozó mediátorok modulációján keresztül valósulnak meg [140].

A gyomor-bélrendszerben gátolja a gyomorsav, de fokozza az exokrin pancreas szekréciónak [143], a digestív fázisra jellemző mintázatot vált ki, csökkenti a

motilitást a felső, viszont fokozza az alsó szakaszokon [144, 145]. Emellett glükózkoncentrációtól függően szabályozza az endokrin pancreas inzulin-, glükagon- illetve szomatosztatinszekrécióját is: alacsony glükózkoncentráció esetén növeli, magas glükózkoncentráció esetén csökkenti [146]. A legújabb kutatások alapján a NT a vizeletürítés szabályozásában is szerepet játszik [147].

Részt vesz továbbá gyulladási folyamatok szabályozásában is: befolyásolja az immunrendszer sejtjeinek működését [148, 149], ezáltal nagy jelentőségű pl. a bél [144, 145], illetve a bőr gyulladási folyamataiban [150].

A NT szerepét tumorokban is leírták: kissejtes tüdőrák, pancreas-, vastagbél-daganatok, valamint prosztatata- és emlőtumorok esetében [151, 152]. A NT előanyaga, a pro-NT tumormarkerként is funkcionálhat [153].

1.2.5. A neurotensin hatásai a különböző neurotranszmitterekre

A NT számos agyterületen modulálja a DA-erg [4, 9-15], a GABA-erg [11, 14-16], a glutamaterg [14, 15, 17], a ST-erg [14, 18], valamint a kolinerg [14] neurotranszmissziót. A NT hatása ezen rendszerekre agyterülettől és dózistól függően eltérő lehet [53, 154].

A NT és DA kolokalizációját kimutatták már a PFC-ben [10, 155], valamint a VTA-ban [10, 156] is. A PFC-be injektált NT lokálisan fokozza a DA felszabadulását [157], továbbá a VTA DA-erg sejtjeinek aktivitását is növeli [158, 159], a nem DA-erg sejtek többségének tüzelését viszont csökkenti [159]. A PFC-be, valamint szisztémásan egyszeri alkalommal adott SR 48692 érdekes módon szintén növeli, 5 héten keresztül i.p. alkalmazása viszont csökkenti a VTA DA-erg neuronjainak aktivitását [160]. A VTA-ban a NT preszinaptikus D2 DA-receptorok gátlásán keresztül fokozza a DA-erg neuronok aktivitását, valamint a spontán motoros aktivitást [161, 162]. A VTA DA-t, NT-t és CCK-t is termelő neuronjai főleg a NAC-be, az amygdalába valamint a PFC-be vetülnek [163]. A VTA-ba injektált NT a fokozza a DA-felszabadulást a PFC-ben [164], továbbá a NAC-ben is növeli a DA, valamint metabolitjainak koncentrációját [161, 165]. A NAC-ben a NT nagy dózisban preszinaptikus D2 DA-receptorok gátlásán keresztül fokozza [11, 166, 167], kis dózisban viszont GABA-függő

mechanizmussal csökkenti a DA-szintet [11]. A NT-receptor-antagonista SR 48692 szisztémás adása szintén csökkenti a DA-szintet a NAC-ben, míg a PFC-ben nem befolyásolja azt [168]. A nucleus caudatusban a NT lokális alkalmazása már alacsony koncentrációban is növeli a DA-felszabadulást és az extracelluláris GABA-szintet, míg a NT(8–13) csak magas koncentrációban emeli a DA-szintet [59]. A striatumban szintén megnő a DA-felszabadulás NT hatására [169, 170]. A substantia nigra pars compactájába injektált NT növeli a DA, valamint a DA metabolitjainak a koncentrációját a globus pallidusban és a nucleus caudatusban [171].

A NT GABA-erg neurotranszmisszióra gyakorolt hatása szintén agyterülettől függően eltérő lehet. A NT növeli a GABA-szintet a PFC-ben [172, 173], a NAC-ben [11] és a nucleus caudatusban [59]. A NT(8-13) a VP-ban szintén növeli az extracelluláris GABA-szintet [16]. Ezzel szemben a substantia nigrába injektált NT mind a lokális, mind a ventralis thalamikus GABA-szintet csökkenti [174].

A NT a glutamáterg transzmisszióra is hatást gyakorol [17, 175]. A striatumban [176], a substantia nigrában [174], valamint a VTA-ban [177] növeli a glutamátszintet, viszont a PFC-ben nem hat rá [173].

A NT néhány agyterületen a ST-erg rendszer működését is modulálja: fokozza a raphemagok ST-erg neuronjainak aktivitását [178, 179], a NAC-ben növeli, míg a VTA-ban csökkenti az 5-hidroxi-indolecetsav/ST-arányt [18]. Szisztémásan adott NTS1-agonista PD149163 blokkolja a prepulse-gátlás ST-agonistával való megszakítását (diszrupcióját) [180].

Az acetil-kolint szintén modulálhatja a NT [14]: a PFC-ben a NT növeli az extracelluláris acetil-kolin-szintet [173], a bazális előagy kolinerg neuronjain burstaktivitást [129, 181, 182], a diagonális kötegben [183] depolarizációt okoz.

Újabban a NT és az opioidok interakcióit is leírták, főleg a fájdalomérzés feldolgozása kapcsán [119, 120], ugyanakkor a NT fontos szerepét szintén tisztázták az opioidoktól független antinocicepcióban is [118]. A NT a morfin lokomóciót indukáló hatását is befolyásolhatja [184].

1.3. A ventralis pallidum

A VP a bazális előagy területén található, Heimer és Wilson által 1975-ben leírt, a commissura anterior alatt ventralisan és rostralisán elhelyezkedő struktúra [185], amelyre jellemző az enkefalin-immunoreaktivitás, illetve a P-anyagot tartalmazó ún. gyapjas (woolly) rostok sajátos mintázata [186].

1.3.1. A ventralis pallidum funkciói

A VP részt vesz a motivációs és a jutalomszignálok feldolgozásában, illetve ezek motoros kimenetté való átalakításában (ez a folyamat az ún. limbikus-motoros integráció), a szorongás, valamint a táplálkozás szabályozásában [21-24, 187].

Már régóta ismert, hogy a VP-nak szerepe van a jutalmazásban [23]. A VP-ban elektromos öningerlés építhető ki [188]. Emellett fontos a kokain-önadagolás szabályozásában [189-191], a kondicionált helypreferencia kialakulásában [192-196], a drogkereső magatartásban [16, 36, 197, 198], valamint a morfin indukálta szenzitizációban [199].

A táplálkozás szabályozásában is kiemelt fontosságú [200], így részt vesz pl. a táplálék jutalmazó hatásának közvetítésében, továbbá a tanult ízaverzióban is [201-204].

A VP közreműködik a szorongás regulációjában is [26, 205]. Emellett szerepe van a megrezzenési reakcióban, úgyszintén a prepulse-inhibícióban [206-208].

A VP fontos a tanulásban [209, 210], a munkamemória kialakításában [211], illetve a memóriakonzolidációban is [212, 213].

1.3.2. A ventralis pallidum alrégiói és kapcsolataik

A VP négy alrégióra osztható: ventromedialis (VPvm), ventrolateralis (VPvl), dorsolateralis (VPdl), és rostralis (VPr) területekre [24, 214]. Az egyes alrégiók afferens és efferens kapcsolatai, receptorprofilja, valamint funkciója is eltérő.

A NT VP-n belüli megoszlására jellemző, hogy főleg a VPvm-ban (a VP legnagyobb alrégiójában) mutatható ki, míg a többi alrégióban nem, vagy alig [19]. Ezzel szemben calbindin-immunoreaktivitás nem mutatható ki a VPvm-ban [24, 214]. A VPvm afferens rostjait főleg a NAC-ből (azon belül is főleg a shell régió medialis részéből) [24, 215, 216], a ventralis tegmentalis areából (VTA) [217], a basolateralis amygdalából [218], a tuberculum olfactoriumból [219], valamint a dorsalis raphemagból [220] kapja. A fentiekén kívül a NAC core régiójából induló és főleg a VPdl-t beidegző rostok egy része kollaterálisokat ad a VPvm-ba is [24, 221]. A VPvm működését a NAC-en keresztül a hippocampus is befolyásolja [21, 222, 223]. A NT-erg rostok főleg a NAC-ből kiinduló ventralis striatopallidális pályán érkeznek, illetve kisebb mértékben a kiterjesztett (extended) amygdalából [19, 20, 224]. A VPvm efferens rostjai a lateralis hypothalamusba, a VTA-ba, a rostromedialis és pedunculo pontin tegmentalis magokba, a retrorubralis területekre, a NAC-be, a tuberculum olfactorium medialis részébe (amelyekkel a VPvm kétirányú kapcsolatban van), továbbá a thalamus mediodorsalis magjába, illetve a substantia nigrába projiciálnak [20, 24, 214, 225-228]. Kimutatták, hogy a VP GABA-erg neuronjai gátolják a VTA neuronjainak tüzelését [229], ezáltal a VP befolyásolja a VTA DA-erg neuronjainak populációs aktivitását [26, 230]. Ez a pálya részt vehet a VP jutalmazást, illetve szorongást befolyásoló hatásaiban is [229-232].

A VPvl-ban nem mutatható ki calbindin- és NT-immunoreaktivitás [24]. Afferens beidegzését a NAC shell régiójának lateralis részéből és a tuberculum olfactoriumból kapja [24, 219, 233]. Efferens rostjai a VPvm-mal megegyező agyterületekre vetülnek, de a VTA-ba nem [227]. Újabb adatok tanúsága szerint a VPvl-nak szerepe lehet a kokain-önadagolás szabályozásában [24].

A VPdl NT-immunoreaktivitást nem mutat [19], viszont erősen jelölődik calbindinre [24, 214]. Afferens beidegzését főleg a NAC core régiójából [215],

kisebb részben a VTA DA-erg pályáiból [217], valamint a a nucleus subthalamicusból [234] kapja. Efferens pályái pedig a lateralis hypothalamusba, a nucleus subthalamicus dorsomedialis részébe, a VTA-ba, a substantia nigra pars reticulatába, a retrorubralis területekre, valamint a NAC-be projiciálnak [214, 225, 227, 235]. A VPvm-mal ellentétben a VPdl-ban alig mutatható ki a NT [19]. A két alrégió funkciója is különböző, akár ellentétes is lehet: humán fMRI vizsgálatok alapján a VPdl étvágygerjesztő ételek képeinek nézésekor aktiválódik, míg a gusztustalan, illetve a romlott ételek látványa inkább a VPvm-t aktiválja [236].

A rostralis VP (VPr) a VP rostralis ujjszerű kiterjedéseit jelenti a tuberculum olfactorium és a ventralis NAC irányába, NT-t és calbindint nem tartalmaz [24, 214]. Afferens beidegzését nagyrészt a tuberculum olfactoriumból, kisebb részt a NAC-ból kapja [219, 221]. Efferens rostjai főként a thalamus mediodorsalis magjának centralis részébe vetülnek, de a PFC-be, NAC-be, habenulába, a kiterjesztett (extended) amygdalába, valamint a substantia nigrába is mennek rostok [214, 227].

A fentieket összefoglalva elmondható, hogy a NT a VP-on belül szinte kizárólag a VPvm-ban mutatható ki [19, 20, 24], így lokális NT mikroinjekciók alkalmazásával a VPvm-ra irányuló, alrégióspecifikus vizsgálatokra van lehetőség.

1.3.3. A ventralis pallidumban található neurontípusok

A VP neuronjainak 70-80%-a GABA-erg [237], ezek között találhatóak interneuronok, illetve kimeneti neuronok is [238]. A GABA-erg neuronok morfológiailag, illetve elektrofiziológiailag is több típusba sorolhatók [238, 239]. A VP elülső részén főleg a környező területek közepes tüskés (medium spiny) neuronjaival rokon, tüskés dendritekkel rendelkező sejtek találhatóak, melyek membránpotenciálja hiperpolarizált, spontán tüzelést alig mutatnak, bemenetük glutamát- és GABA-erg [239]. A mediális VP hátsó, valamint a VP lateralis részén hosszú, tüske nélküli dendritekkel rendelkező, depolarizált membránpotenciálú, spontán tüzelést mutató, főleg GABA-erg bemenetű sejtek helyezkednek el [239]. Ezen sejtek eloszlása nem követi a VP hisztokémiai markerekkel elkülönített alrégióinak határait [239].

A többi sejt kolinerg kimeneti neuron [240, 241]. Ezek típusosan nagy sejtek, hiperpolarizált membránpotenciállal rendelkeznek, és spontán tüzelést általában nem mutatnak [241]. Ezen felül kimutatták, hogy a VP egyes kolinerg neuronjai vezikuláris glutamát-transzportereket is expresszálnak [242, 243], és glutamáterg projekciókat küldenek a PFC-be [242], a basolateralis amygdalába (BLA) [243], valamint a VTA-ba, ezáltal a VTA glutamáterg afferenseinek mintegy 7%-át teszik ki [244].

Bár a VP-ban NT-erg neuronvégződéseket [19] és NT-receptorokat [51, 245, 246] egyaránt kimutattak, az sajnos nem ismert, hogy ezek a receptorok pontosan melyik sejteken találhatóak.

1.3.4. A ventralis pallidum neurotranszmitterei és -modulátorai

A VP magatartási funkcióiban számos neurotranszmitter és neuromodulátor részt vesz, így pl. GABA, glutamát, DA, opioidok, illetve különböző neuropeptidok [16, 23, 24, 44, 194, 247, 248]. Utóbbiak közül a legfontosabbak a NT és a P-anyag [16, 23, 44].

A GABA a VP egyik legfontosabb gátló neurotranszmittere, amely főleg a NAC-ből kiinduló ventralis striatopallidalis pályán érkezik [215, 249, 250]. A pálya legalábbis részben a NAC-ben felszabaduló DA hatását közvetíti, mivel a NAC-be injektált DA a gátlást megszünteti [222, 251]. Emellett az amygdala szomatosztatint tartalmazó GABA-erg neuronajából is érkeznek afferensek a VP-ba [252]. A VP-ban főleg ionotróp GABA_A- [253], kisebb mennyiségben metabotróp GABA_B-receptorokat [254] azonosítottak.

A VP GABA-erg receptorainak hatásairól rendelkezésre álló információink nagy része sajnos nem alrégióspecifikus, pedig a VP_{vm} és a VP_{dl} aktivációja és inaktivációja gyakran ellentétes hatású [36, 236]. A VP-ban a GABA_A-receptorok gátlása növeli a lokomotoros aktivitást [247, 248], csökkenti a prepulse-gátlást [255], táplálkozást vált ki még jóllakott állatban is [256], viszont a helypreferenciát nem befolyásolja [247]. Ismert, hogy amfetamin [257], illetve heroin [258] szisztémás adása során a VP-ban csökken a GABA-szint. A VP GABA-receptorainak inaktivációja gátolja a kokain- [197], illetve a stressz-alapú

drogkereső magatartást [259]. A VP GABA-receptorainak emellett szerepük lehet az alkoholfüggőségben is [260]: a VP GABA_A- vagy GABA_B-receptorainak aktivációja csökkenti, a GABA_A-receptorok gátlása növeli, a GABA_B-receptorok inaktivációja nem befolyásolja az alkohol-önadagolást [261]. A VP megnövekedett GABA-szintjének szerepe van a kellemetlen ingerek megjegyzésében is [262]. A látens gátlásra nincs hatással sem a GABA_A-receptorok stimulációja, sem pedig gátlása [263].

A VP glutamáterg rostokat is kap az amygdalából, a NAC-ból, a tuberculum olfactoriumból, a thalamus középvonali magjaiból, a hypothalamusból, a VTA-ból [264], a PFC-ből [265], valamint a nucleus subthalamicusból [266, 267]. A VP-ban AMPA-receptorokat, valamint metabotróp glutamát receptorokat is azonosítottak [268, 269]. AMPA VP-ba történő mikroinjekciója jelentősen növeli a lokomotoros aktivitást, de nincs hatással a helypreferenciára [247]. Heroin szisztémás adása során a VP-ban emelkedik a glutamát koncentrációja [258].

A VP DA-erg beidegzését főleg a VTA-ból kapja, de a substantia nigrából is érkeznek DA-erg rostok [217]. A VP területén a D1 és a D2 DA-receptor-családhoz tartozó receptorok is kimutathatók [270]. A D2 DA-receptorok főleg preszinaptikusan, a NAC-ból érkező ventralis striatopallidális pálya GABA-erg rostjain, valamint autoreceptorként igen kis mennyiségben a VTA-ból érkező DA-erg axonterminálisokon található, de a VP kimeneti sejtjein, valamint az interneuronokon is kimutathatók [271]. A D1 DA-receptorok pontos elhelyezkedéséről nem állnak rendelkezésre adatok, de valószínűleg pre- és posztszinaptikusan is megtalálhatóak [27]. A VP neuronjainak D1 DA-receptorok által mediált tüzelését az amygdalából jövő afferensek is befolyásolják [272]. A VP DA-receptorainak szerepe van a motoros aktivitás szabályozásában [273, 274], az öningerlésben, illetve a jutalmazó, pozitív megerősítési folyamatokban [195, 275], a térbeli- [212] és a büntetési tanulásban [210], valamint a memóriakonzolidációban [212, 213]. Emellett a DA a VP-ban modulálja a GABA és a glutamát hatását is [276].

A VP monoaminerg beidegzésében a DA mellett a ST is részt vesz, a ST-erg afferensek a raphemagokból érkeznek [220, 277]. A VP-ban a ST bomlástermékei nagy koncentrációban kimutathatók [278]. A ST hiperpolarizációt okoz a VP nem-

kolinerger neuronjain és depolarizációt a kolinerger sejteken [279], habár a ST-erg afferensek nem képeznek szinapszisokat a kolinerger neuronokkal [24, 280]. A VP-ban többféle ST-receptor is megtalálható [281-284]. 5-HT_{2A}-receptor-agonista VP-ba való injekciója megszünteti a prepulse-gátlást [285].

Az endogén opioidok a VP fontos neurotranszmitterei, illetve –modulátorai [286, 287]. A VP területén μ -, δ - és κ - opioidreceptorokat is azonosítottak [288, 289]. A VP az enkefalin-pozitív afferenseket a NAC-ból kapja [250, 286]. A VP opioidreceptorai modulálják a VP VTA-t beidegző efferenseinek aktivitását, [229], valamint preszinaptikusan a DA-felszabadulást a VTA VP-t beidegző axonterminálisain is [290]. A VP opioidreceptorainak blokádja (naloxonnal) kondicionált helyaverziót okoz, valamint gyengíti a helypreferencia kokainnal való kiválthatóságát [196]. A VPdl-ban a μ -opioidreceptor-agonista DAMGO pozitív ízreaktivitási mintázatokat (hedonikus komponens, „liking”) váltott ki, és fokozta a táplálkozás időtartamát (motivációs komponens: „wanting”) [23, 201]. A VPvm-ban ellentétes hatás volt észlelhető: a DAMGO a likinget és a wantingot is csökkentette [23, 201]. A DAMGO a VPvm-ban csökkenti az állatok kémiai öningerlési frekvenciáját, a VPdl-ban viszont kémiai öningerlés építhető ki vele [287]. Bár a VP területén a legtöbb adattal a μ -opioidreceptorok funkciójáról rendelkezünk, a δ - illetve a κ -receptorokról szintén kimutatták, hogy befolyásolják a VP neuronjainak tüzelését [288], magatartási hatásaik viszont kevésbé ismertek.

A VP-ban a neuropeptidek közül a NT, illetve a P-anyag különösen fontos [19]. A VP főleg a NAC-ból eredő ventralis striatopallidalis pályán, a közepes tuskés (medium spiny) neuronok axonjaiból kapja NT-erg afferenseit, amelyeken a NT GABA-val kolokalizálódik [11, 19]. Arról, hogy a VTA dopaminerg neuronjaiból érkezik-e NT a VP-ba, nem állnak rendelkezésre irodalmi adatok, az viszont ismert, hogy a VTA-ból más agyterületekre menő efferenseken a DA gyakran kolokalizálódik NT-nel [13, 291, 292].

A NT-en kívül a P-anyag is nagy mennyiségben kimutatható a VP-ban, amely szintén főleg a NAC-ból érkezik [293], receptorai főleg a kolinerger neuronok dendritjein találhatók [294], és a VP-ban modulálja az amygdalából érkező glutamáterg neurotranszmissziót [295]. A vazopresszin és az oxitocin szintén a

ventralis striatopallidalis pálya neuromodulátorai: fontos szerepet játszanak a szociális kötődésben [296, 297], emellett a vazopresszin 1a receptor emelkedett aktivitása fokozott szorongással is jár [205].

1.3.5. A neurotensin szerepe a ventralis pallidumban

A VP-ban NT-erg neuronvégzódések és NT-receptorok egyaránt kimutathatók: a NT jelenléte egyedül a VPvm-ra jellemző, így a VPdl-ban vagy más alrégiókban alig detektálható [19, 20, 24]. A NT-immunoreaktivitás főleg a striatopallidalis axonterminálisokon mutatható ki, viszont a perikaryonokon nem vagy csak minimálisan [19]. A NT receptorai közül a VPvm területén a NTS1-receptorok fordulnak elő a legnagyobb sűrűségben [51, 245], amelyek típusosan a dendriteken, illetve az idegsejtek perikaryonjain helyezkednek el [245]. A NTS2-receptorok csak nagyon alacsony koncentrációban vannak jelen [51, 246]. A NTS3-receptorok jelenlétét a VP-ban eddig nem igazolták.

A NT vagy NT-antagonisták elektrofiziológiai hatásait eddig még nem vizsgálták a VP-ba történő direkt mikroinjekciót követően, viszont kimutatták, hogy NTS1-antagonisták i.p. injekciója csökkenti a VPvm neuronjainak tüzelési frekvenciáját, miközben a VPdl-ra nincsenek hatással [298].

A NT a VP-ban megnöveli az extracelluláris GABA-szintet [16]. Ismert továbbá, hogy a VPvm gátlásának következtében GABA-erg efferens pályák is gátlódnak, a VTA pedig felszabadul a gátlás alól [36]. A fentiek alapján a VP-ba injektált NT a VTA DA-erg neuronjainak aktivitását befolyásolva szerepet játszhat a pozitív megerősítő és jutalmazó folyamatokban.

A VP-ba injektált NT esetleges magatartási hatásairól szintén keveset tudunk, de annyi bizonyos, hogy szerepet játszik a drogaddikcióban: kokainadminisztrációt, majd extinkciót követően a NT(8-13) a VP-ban potenciózza a kokainalapú, de gátolja a cue-alapú droggereső magatartást, míg a lokomócióra nincs hatással [16].

2. Célkitűzések

A fentiek alapján láthatjuk, hogy a NT, illetve a NTS1-receptorok szerepet játszhatnak a jutalom, valamint a megerősítés szabályozásában fontos ventralis striatopallidális projekciók modulációjában [15, 19, 215]. Mindazonáltal a NT direkt hatásait a VP-ban eddig még nem vizsgálták sem a pozitív megerősítésre, sem a szorongásra.

1. A NT, illetve a NTS1-receptor-antagonista SR 48692 lokomotoros aktivitásra gyakorolt esetleges akut hatásainak vizsgálata céljából open field tesztet (OPF) végeztünk.
2. Jelen kísérleteink másik célja a ventralis pallidumba injektált NT esetleges jutalmazó hatásának vizsgálata volt. Erre a célra az ún. kondicionált helypreferencia-tesztet (CPP) alkalmaztuk.
3. Amennyiben a NT jutalmazónak bizonyul, további céljaink között szerepelt annak igazolása, hogy a NT ezt a hatást a VP-ban nagy koncentrációban előforduló NTS1-receptorokon fejti-e ki.
4. Kísérleteink másik vonulata a ventralis pallidumba injektált NT esetleges anxiolitikus hatásának vizsgálata volt. Erre a célra az ún. emelt keresztpalló tesztet (EPM) alkalmaztuk.
5. Kíváncsiak voltunk arra is, hogy amennyiben a NT befolyásolja az anxietást, ezt a hatást NTS1-receptorokon fejti-e ki.
6. Célunk volt még, hogy ha a NT a fenti paradigmák valamelyikében hatásosnak bizonyul, akkor megvizsgáljuk, hogy ez(eke)t a hatás(oka)t a VP D2 DA-receptorainak gátlása hogyan módosítja.

3. Kísérleti módszertan

3.1. Kísérleti állatok

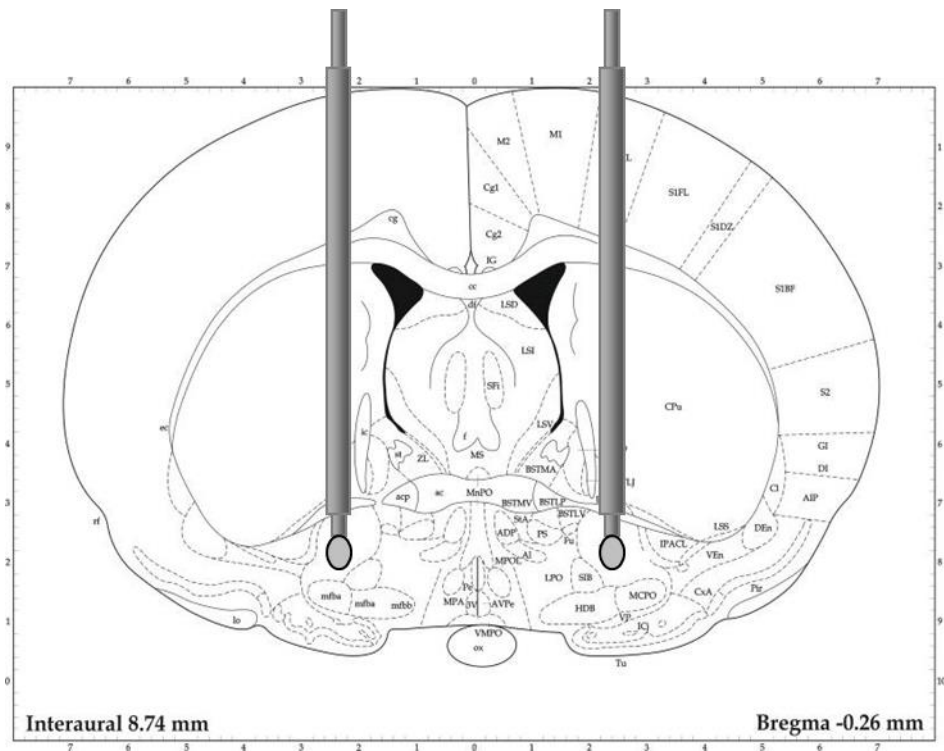
Kísérleteink során 279 hím Wistar-patkányt használtunk (LATI, Gödöllő), melyek átlagos testsúlya a kísérletek kezdetekor 280 - 320 g volt. Az állatok a műtétek előtt 1 héttel kerültek át a tenyészetből klimatizált állatházunkba (ahol a hőmérséklet 22 ± 1 °C, a páratartalom: $55 \pm 10\%$). Ott egyenként, különálló ketrecekben, de ugyanazon helyiségben helyeztük el őket. Erre azért volt szükség, mert az állatok fején lévő korona megsérülhetne a más állatokkal való találkozás során, illetve a többi állatnak is sérülést okozhatna. A természetes napszaknak megfelelő mesterséges megvilágítást alkalmaztunk, 12 óra sötét és 12 óra világos periódust biztosítva. A ketrecek tisztítását szakképzett személyek végezték napi rendszerességgel. A világos periódus reggel 7 órakor, a sötét este 19 órakor kezdődött. Az állatok standard laboratóriumi rágcsálótápot (Charles River Magyarország Kft., Budapest) és csapvizet fogyaszthattak *ad libitum*. A patkányokat a műtéteket megelőzően a kísérletet végzők kezéhez szoktattuk (ún. „handling”). Erre azért volt szükség, mert a mikroinjekciókat kézben tartott éber állatoknak adtuk be. Az állatok tartása során az egyetemi (BA02/2000-8/2012), hazai (40/2013. (II. 14.) számú Magyar Kormányrendelet) és nemzetközi (European Community Council Directive, 86/609/EEC, 1986, 2010) állatkísérletes etikai irányelveknek megfelelően jártunk el.

3.2. Sztereotaxikus műtét

A műtéteket általános anesztéziában végeztük, melyet ketamin (Calypsol, Richter Gedeon Zrt., 80 mg/ttkg) és diazepam (Seduxen, Richter Gedeon Zrt., 20 mg/ttkg) 4:1 arányú keverékének intraperitonealis injekciójával (2 ml/ttkg) idéztünk elő. Sztereotaxikus műtéti technika segítségével 22 gauge (0,64 mm) átmérőjű rozsdamentes acél vezetőkanülöket implantáltunk bilaterálisan a célterület fölé 0,5 mm-rel. A célterület (1. ábra) koordinátáit Paxinos és Watson

sztereotaxikus agyatlasza [299] alapján határoztuk meg. Az alkalmazott koordináták a bregmához viszonyítva a következők voltak: anteroposterior (AP): -0,26 mm (a bregmától posterior irányban), lateralisan (ML): 2,2 mm (a középvonaltól), dorsoventralisan (DV): 7,1 mm (a dura felszínétől mérve). A kanülöket a koponyacsonthoz és a koponyacsontba fúrt 3 rozsdamentes acél csavarhoz rögzítettük fogászati akrilát segítségével (Duracryl). A vezetőkanülöket 27 gauge (0,36 mm) átmérőjű steril dugókkal zártuk le, amelyeket az anyagbeadás során eltávolítottunk. Az állatok a műtétek során antibiotikum-profilaxisban részesültek (G-penicillin). A posztoperatív időszakban az állatoknak legalább 6 napot hagytunk a felépülésre a kísérletek megkezdése előtt. Minden állatot neurológiai vizsgálatnak vetettünk alá, hogy meggyőződhessünk a szenzoros és a motoros funkcióik intakt voltáról.

A magatartási tesztek a nappali periódusban végeztük, 08.00 és 18.00 óra között.



1. ábra: A vezető- és a beadókanülök elhelyezkedése, illetve a mikroinjekció mérete a ventralis pallidumban Paxinos és Watson sztereotaxikus agyatlasza [299] alapján.

3.3. Az alkalmazott kísérleti anyagok és azok mikroinjekciója

A NT-t (Sigma-Aldrich Co., N6383, moláris tömeg: 1672,92 g/mol) 0,15 M-os steril sóoldatban oldottuk fel, amely 0,01 M Na-acetátot és 0,01 M foszfát-pufferes sóoldatot tartalmazott (PBS, pH 7,4). A NT mikroinjekciókat két különböző dózisban alkalmaztuk: 100 ng (59,8 pmol/0,4 µl; 149,4 µmol/l) vagy 250 ng (149,4 pmol/0,4 µl; 373,6 µmol/l). A NTS1-antagonista SR 48692-t (Tocris Co., Cat. No. 3721, moláris tömeg: 587,07 g/mol) 2% dimetil-szulfoxidot és 0,01M PBS-t tartalmazó 0,15 M-os steril sóoldatban oldottuk fel. Az SR 48692-t 35 ng-os (59,6 pmol/0,4 µl; 149,0 µmol/l) dózisban mikroinjektáltuk. A D2 DA receptor antagonist (S)-(-)-sulpiridet (Sigma-Aldrich Co., S7771, moláris tömeg: 341,43 g/mol) fiziológiás sóoldatban oldottuk fel, a sulpirid 4 µg-os (11,715 nmol/0,4 µl; 29,29 mmol/l) dózisát alkalmaztuk. A dózisok oldalanként értendők.

A NT [89, 113-115], illetve a sulpirid [213] dózisait pilot kísérletek alapján, illetve a más agyterületeken alkalmazott intracerebralis mikroinjekcióknál korábban hatásos dózistartományok alapján választottuk meg. Az SR 48692 dózisát úgy választottuk meg, hogy a NT hatásos dóziséval ekvimoláris legyen, az antagonist dózisa így jóval meghaladja az 50%-os inhibitoros koncentrációt [300].

A mikroinjekció előzőleg kézhez szoktatott, kézben tartott, éber állatokon történt. Az összes anyagot 27 gauge átmérőjű rozsdamentes acél beadókanülökön keresztül juttattuk be, amelyek 0,5 mm-rel hosszabbak voltak az implantált vezetőkanülöknél. A beadókanülök polietilén csöveken keresztül (PE-10) 10 µl-es Hamilton-fecskendőkhöz csatlakoztak (Hamilton Co., Bonaduz, Svájc). Az egyes mikroinjekciók 0,4 µl térfogatban történtek, Cole-Parmer-féle infúziós pumpa használatával (Cole-Parmer, IITC, Life Sci. Instruments, Kalifornia, USA), 60 sec időtartam alatt. A beadott mennyiségeket a Hamilton-fecskendő skáláján is ellenőriztük. A mikroinjekciókat követően a beadókanüloket további 60 sec-ig az állatok fejében hagytuk, így gátolva az oldatok visszafolyását és biztosítva az anyagok diffúzióját a célterületre. Minden beadás után meggyőződünk arról is, hogy a beadókanül nem tömődött el.

Az OPF tesztben a NT 100 ng-ját (n=8) vagy 250 ng-ját (n=6) mikroinjektáltuk az állatoknak. Az antagonistával kezelt csoport (n=6) 35 ng SR 48692-t, majd 15 perc múlva a NT vivőanyagát (veh1), az antagonista előkezelést követően NT-nel kezelt csoport (n=6) 35 ng SR 48692-t, majd 15 perc múlva 100 ng NT-t kapott. A kontrollcsoport állatai (n=8) az SR 48692 vivőanyagát (veh2), majd 15 perc múlva veh1-et kaptak.

Az első CPP kísérlet során a NT 100 ng-os (n= 12) vagy 250 ng-os (n=13) dózist mikroinjektáltuk bilaterálisan az állatoknak, a kontrollcsoport (n=11) veh1-et kapott az NT-mikroinjekciókkal azonos térfogatban. A második (az antagonistával végzett) CPP kísérlet során a NT-nel kezelt csoport (n=13) állatai veh2-t, és ezt követően 100 ng NT-t kaptak (azt a dózist, amely az első kísérlet során hatásosnak bizonyult, ld. az eredményeknél). Az antagonistával kezelt (n=7) csoport 35 ng SR 48692-t, majd veh1-et kapott. Az antagonista előkezelést követően NT-nel kezelt csoport (n=12) 35 ng SR 48692-t, majd 15 perc múlva 100 ng NT-t kapott. A kontrollcsoport (n=10) állatai két alkalommal kaptak vivőanyagot (veh2 + veh1). Az antagonistát vagy a veh2-t mindig 15 perccel a NT vagy a veh1 előtt adtuk be. A harmadik (sulpiriddel végzett) CPP kísérlet során a NT-nel kezelt csoport (n=6) állatai a sulpirid vivőanyagát (veh3), és ezt követően 100 ng NT-t kaptak (azt a dózist, amely az első kísérlet során hatásosnak bizonyult, ld. az eredményeknél). A sulpiriddel kezelt csoport (n=8) 4 µg sulpiridet, majd veh1-et kapott. A sulpirid előkezelést követően NT-nel kezelt csoport (n=11) 4 µg sulpiridet, majd 15 perc múlva 100 ng NT-t kapott. A kontrollcsoport (n=11) állatai két alkalommal kaptak vivőanyagot (veh3 + veh1). A sulpiridet vagy a veh3-t mindig 15 perccel a NT vagy a veh1 előtt adtuk be. A második és harmadik CPP kísérlet során antagonista vagy sulpirid előkezelést követően alkalmazott NT 15 perc alatt 2 mikroinjekciót jelent az állat számára, ezért a többi csoport állatai szintén 2-2 mikroinjekciót kaptak 15 perc különbséggel, hogy az egyes csoportok eredményei összehasonlíthatók legyenek.

Az első EPM kísérlet során az állatok 100 ng (n= 8) vagy 250 ng (n=8) NT-t kaptak bilaterálisan, a kontrollcsoport (n=9) veh1-et kapott az NT-mikroinjekciókkal azonos térfogatban. A második EPM kísérletben a NT-nel kezelt csoport (n=8) veh2-t, majd 100 ng NT-t kapott. Az antagonistával kezelt

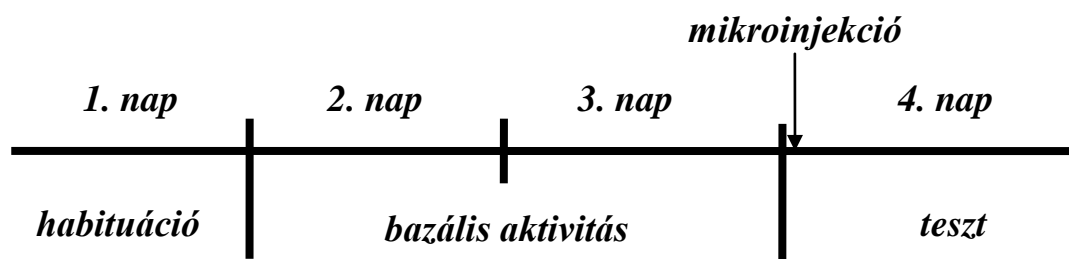
csoport (n=9) SR 48692-t, majd veh1-et kapott. Az antagonistá előkezelést követően NT-nel kezelt csoport (n=8) 35 ng SR 48692-t, majd 100 ng NT-t kapott. A kontrollcsoport (n=9) két alkalommal kapott vivőanyagot (veh2 + veh1). Az antagonistát vagy a veh2-t a CPP teszthez hasonlóan mindig 15 perccel a NT vagy a veh1 előtt adtuk be. A harmadik EPM kísérletben a NT-nel kezelt csoport (n=6) veh3-t, majd 100 ng NT-t kapott. A sulpiriddel kezelt csoport (n=9) 4 µg sulpiridet, majd veh1-et kapott. A sulpirid előkezelést követően NT-nel kezelt csoport (n=10) 4 µg sulpiridet, majd 100 ng NT-t kapott. A kontrollcsoport (n=11) két alkalommal kapott vivőanyagot (veh3 + veh1). A sulpiridet vagy a veh3-t a CPP teszthez hasonlóan mindig 15 perccel a NT vagy a veh1 előtt adtuk be.

3.4. Magatartási vizsgálatok

A különböző magatartási tesztjeinket az adott célra szolgáló apparátusokban végeztük. Az állatok mozgását az apparátus fölé elhelyezett kamera segítségével rögzítettük, az adatokat a Noldus EthoVision Basic software (Noldus Information Technology b.v., Wageningen, Hollandia) segítségével tároltuk és elemeztük.

3.4.1. Open field (OPF) teszt

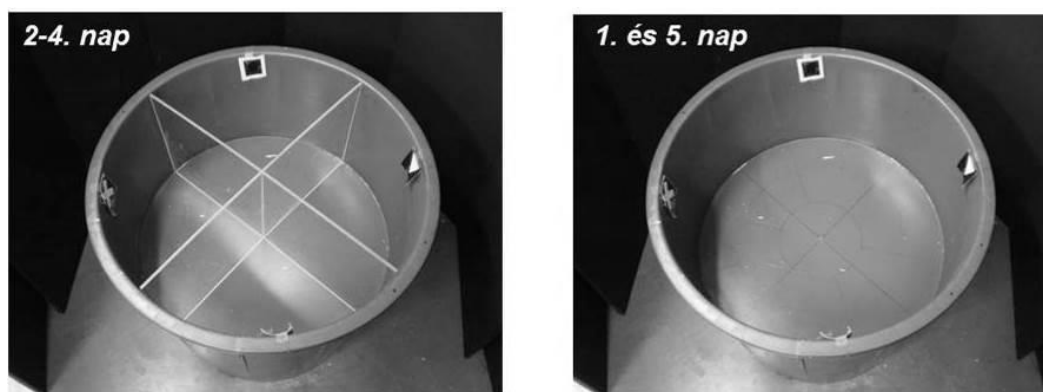
Az OPF teszt apparátusa egy 50 × 50 cm alapterületű, 50 cm falmagasságú, szürke színű, fából készült dobozból áll. A doboz alja 16 azonos méretű négyzetre van osztva. A kísérlet során mértük az állatok által megtett utat, illetve a keresztezések számát. Minden ülés 5 percig tartott. A kísérlet 4 napig tartott (2. ábra). Az első napon történt a habituáció, a 2. és a 3. napon mértük az állatok bazális aktivitását (mikroinjekció nélkül). A 2. és 3-napon mért adatok átlagát tekintettük az állatok motoros alapaktivitásának (bazális aktivitás). A 4. napon (teszt) az állatokat az anyagok bilaterális mikroinjekcióját követően a dobozba helyeztük.



2. ábra: Az OPF teszt időbeosztása.

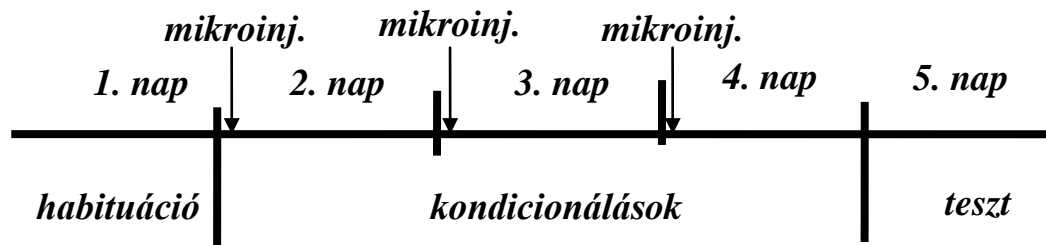
3.4.2. Kondicionált helypreferencia- (conditioned place preference, CPP) teszt

A CPP teszt anyagok jutalmazó, pozitív megerősítő, illetve averzív hatásának mérésére használható [301-304]. A CPP teszt apparátusa (3. ábra) egy kör alakú, 85 cm átmérőjű és 40 cm magas doboz. Az apparátus falai és padlója műanyagból készült, szürke színű. A padlót vékony fekete vonalak segítségével 4 kvadrántra osztjuk, melyek a kondicionálás során kivehető, átlátszó plexi lapokkal fizikailag is elválaszthatók egymástól. A környezetben található külső jeleket, ún. vizuális cue-kat helyeztünk el, hogy segítsék az egyes kvadránsok megkülönböztetését, illetve az állatok tájékozódását az apparátusban [303]. A kísérletet egy hangszigetelt, klimatizált helyiségben végeztük el, a megvilágításhoz szükséges szórt fényt 40 W-os izzó segítségével biztosítottuk.



3. ábra: A CPP teszt elvégzésére szolgáló kísérleti apparátus

A CPP paradigma (4. ábra) egy habituációból (1. nap), három kondicionálásból (2-4. nap) és egy tesztből (5. nap) áll. Az ülések mindegyike 900 sec (15 min) hosszúságú. Az apparátust minden állat után gondosan kitisztítottuk. A habituáció (1. nap) során az állatokat az apparátus közepére helyeztük, ezután 900 sec-ig szabadon hozzáférhettek mind a négy kvadránshoz. Mértük az egyes kvadránsokban eltöltött időt, és azt a kvadránst választottuk ki kezelőkvadránsnak, ahol az állat a habituáció során nem a legtöbb, de nem is a legkevesebb időt töltötte. A kondicionálások (2-4. nap) során a plexilapok behelyezésével a kvadránsokat fizikailag elválasztottuk egymástól. Az állatokat közvetlenül a bilaterális mikroinjekció(ka)t követően a kezelőkvadránsba helyeztük. Ezután a patkányok 15 percet tartózkodtak a kezelőkvadránsban. Az 5. napon (teszt) az elválasztó lapokat eltávolítottuk, így az állatok újra az apparátus teljes területén mozoghattak. Mértük az egyes kvadránsokban töltött időt, valamint az állatok által megtett utat.

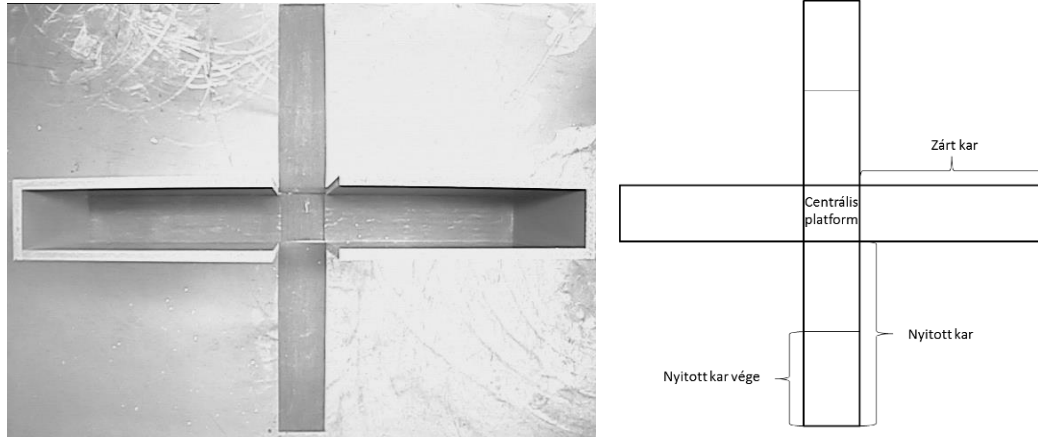


4. ábra: A CPP teszt időbeosztása.

3.4.3. Emelt keresztpalló (elevated plus maze, EPM) teszt

A szorongást az EPM teszt segítségével mértük [305-307]. Az apparátus (5. ábra) szürke színű, kereszt alakú pallókból, azaz két, egymással szemben elhelyezkedő nyitott karból és két, ezekre merőlegesen elhelyezkedő zárt karból áll. A karok alapterülete egyenként 50 cm × 10 cm, a közepén lévő centrális platform 10 cm × 10 cm területű. A zárt karokat 40 cm magas, szürke színű fal veszi körül, a teteje nyitott. A pallók 100 cm-rel a talaj szintje fölé vannak emelve. Az anyagok mikroinjekcióját követően az állatokat az apparátus közepére

(centrális platform) helyeztük, úgy, hogy orruk valamelyik zárt kar felé nézzen. Minden állaton egy alkalommal végeztük el a tesztet, amely 5 percig tartott. Az apparátus egyes részein (zárt karok, nyitott karok, illetve azok végei) töltött időt, valamint a megtett utat mértük.



5. ábra: Az EPM teszt elvégzésére szolgáló kísérleti apparátus

3.5. Az eredmények értékelése

3.5.1. Szövettan

A kísérletek végeztével a patkányokat uretán segítségével túlaltattuk (20%-os uretánoldat i. p. injekciója, 1,4 g /ttkg) és izotóniás sóoldattal transcárdialisan perfundáltuk (lassú infúziós ráta: 500 ml / 20 min), ezt 10%-os formaldehid-oldat infúziója követte (lassú infúziós ráta: 500 ml / 20 min). Ezután az állatok agyát eltávolítottuk.

Egy héttel a fixáció után az agyakat lefagyasztottuk, 40 µm-es szeleteket készítettünk, amelyeket krezil-ibolyával megfestettünk. A mikroinjekciók helyét Paxinos és Watson sztereotaxikus atlasza alapján rekonstruáltuk [299]. Az elemzésnél csak azon állatok adatait vettük figyelembe, amelyeknél a beadások a megfelelő agyterületre történtek.

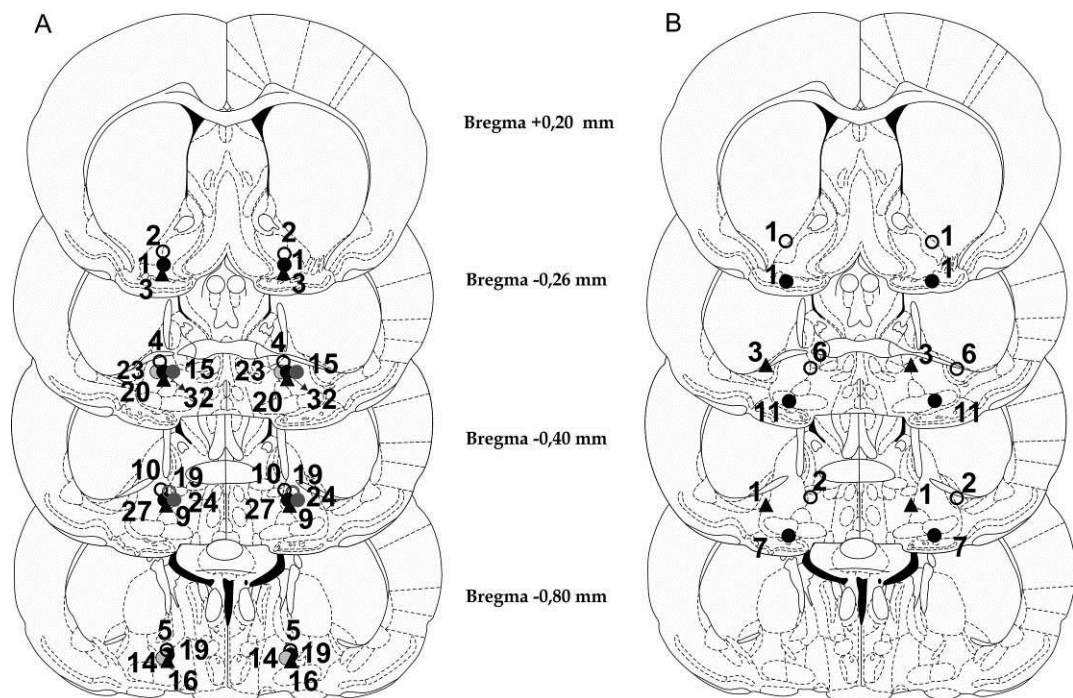
3.5.2. Statisztikai módszerek

Shapiro-Wilk-teszt segítségével meggyőződünk az adatok normális eloszlásáról, majd az adatokat egy és két szempontos varianciaanalízissel (ANOVA) értékeltük „SPSS 20.0 for Windows” programcsomag segítségével. A minták homogenitásának vizsgálatára F-tesztet alkalmaztunk. A csoportonkénti összehasonlítást Tukey-féle post hoc teszttel végeztük el. A szignifikanciaszintet minden esetben $p < 0,05$ -nek tekintettük, a szignifikáns értékeket a grafikonokon csillaggal jelöltük. A grafikonokon, illetve a táblázatokban a paraméterek átlagát \pm a standard hibákat (SEM) tüntettük fel.

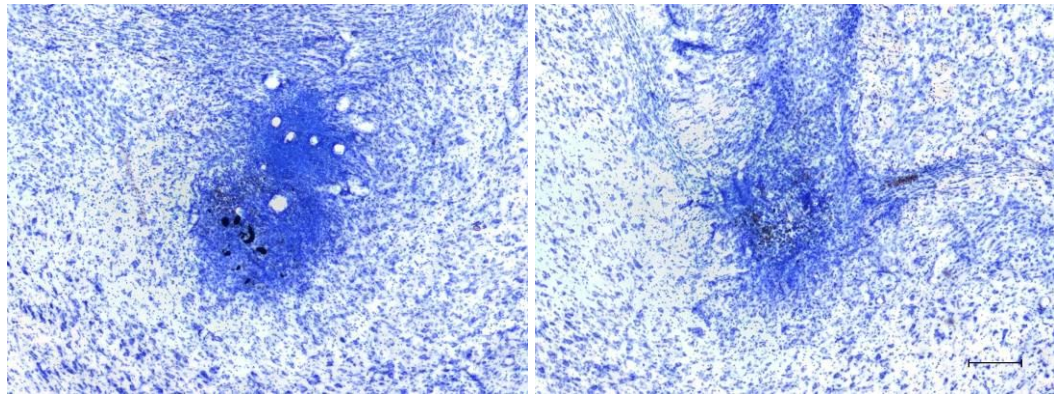
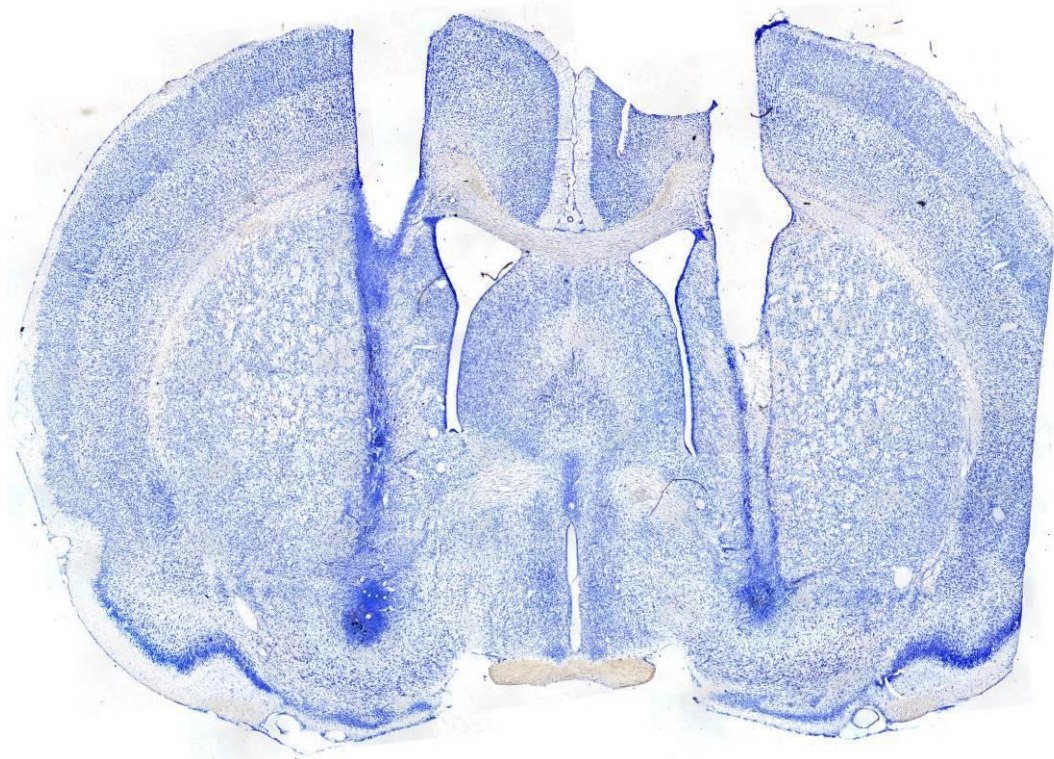
4. Eredmények

4.1. Szövetteni leletek

A kanülcatornák és a kanülvégek elhelyezkedését Paxinos és Watson sztereotaxikus agyatlasza alapján határoztuk meg [299]. A kanülvégek elhelyezkedésének sematikus ábrázolása a 6. ábrán látható. A szövetteni vizsgálat azt mutatta, hogy a kanülvégek szimmetrikusan a célterületen helyezkedtek el a 279 állat közül 243 esetben. A megfelelő helyen elhelyezkedő kanülvégek pozícióját a 6A. ábra mutatja. A 7. ábrán egy olyan agyszelet látható, ahol a mikroinjekciók a megfelelő helyre kerültek. Négy patkányt kizártunk, mert az akrilát „koronájuk” károsodott vagy leesett, így a mikroinjekciókat nem lehetett beadni; a többi 32 állatnál a kanülvégek nem a megfelelő helyre kerültek. Ezen állatok adatait kizártuk a további analízisből. A nem megfelelő helyen elhelyezkedő kanülvégek pozícióját a 6B. ábra mutatja: 12 patkánynál a kanülvégek a VP-tól medialisán vagy lateralisan helyezkedtek el, így a mikroinjekciók az egyik oldalon a commissura anterior hátsó ajkának interstitialis magjába, a másik oldalon a stria terminalis beágyazott magjának fusiformis részébe kerültek. 19 esetben a kanülvégek 1 mm-rel a VP alá kerültek, így a mikroinjekciók mindkét oldalon a diagonális köteg horizontalis ajkának magjába, illetve a nucleus preopticus magnocellularisba történtek, 1 esetben a kanülvék vége a VP fölött volt, így az anyagbeadás a commissura anterior hátsó ajkának interstitialis magjába történt. A kanülvégek nagy heterogenitása és az alacsony állatszám miatt a VP-tól eltérő helyre beadott anyagok magatartási hatásairól messzemenő következtetéseket levonni nem tudtunk.



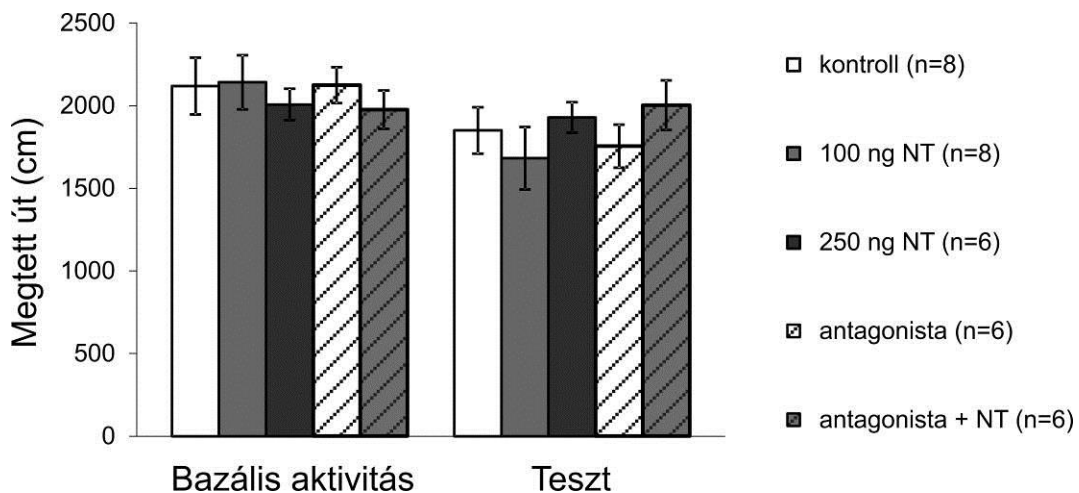
6. ábra: A mikroinjekciók helyének rekonstrukciója az összes kísérletben együttvéve. A VP-ban a sztereotaxikus célterületen elhelyezkedő bilaterális kanülpozíciók ($n = 243$) az ábra bal oldalán (A) láthatók. A célterületen kívül elhelyezkedő mikroinjekciós helyeket ($n=32$) a jobb oldali (B) ábra mutatja. A coronalis agymetszetek sematikus ábrái Paxinos és Watson sztereotaxikus patkányagyatlaszából [299] származnak. A középen lévő számok a bregmához viszonyított anterior–posterior távolságot jelzik mm-ben. Az agymetszetek jobb és bal oldalán az egymásnak megfelelő szimbólumok a bilaterális mikroinjekciók helyét jelzik, az ezek melletti számok pedig az állatok számát, amelyek az adott helyre kapták a mikroinjekciókat.



7. ábra: A sztereotaxikus célterületen lévő mikroinjekciós helyek szövettani képe (krezil-ibolya festés) a VP-ban (a bregmához képest $-0,8$ mm-re posterior irányban). A kis nagyítású kép a kanül csatornáját, illetve a mikroinjekció konkrét helyét mutatja. A nagyobb nagyítású képen a fekete vonal $100 \mu\text{m}$ -nek felel meg. Jól látható a gliális proliferáció, a gliaheg, valamint az is, hogy a VPvm-ot célzó mikroinjekció nem terjedt át a szomszédos magokra.

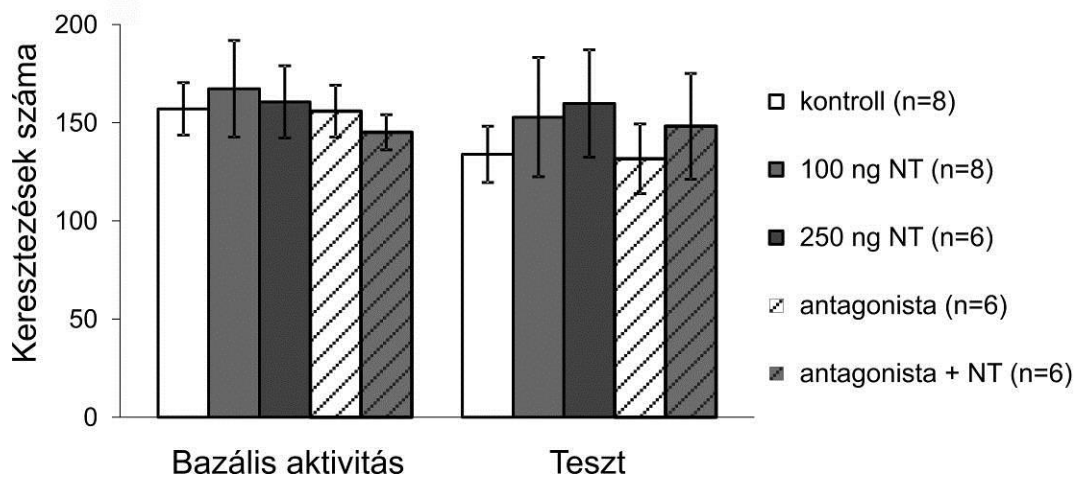
4.2. Open field teszt

Két szempontos ANOVA segítségével kimutattuk, hogy a megtett út (8. ábra) szignifikánsan különbözött az ülések között ($F [1;58] = 5,838; p < 0,05$), ennek legvalószínűbb oka, hogy a teszt során a habituáció miatt valamennyi állat kevesebbet mozgott. A kezelések között nem volt szignifikáns különbség ($F [4;58] = 0,104; p > 0,05$), az ülések és kezelések közti interakció szintén nem volt szignifikáns ($F [4;58] = 0,895; p > 0,05$).



8. ábra: Bilateralis NT mikroinjekciók, valamint az NTS1-antagonista előkezelés hatása open field (OPF) tesztben. Az oszlopok az állatok által megtett út átlagát (\pm SEM) mutatják mikroinjekció nélkül (bazális aktivitás), illetve a teszt során. Kontroll: csak vivőanyaggal kezelt állatok (veh2 + veh1; n = 8). 100 ng NT: 100 ng NT-nel kezelt állatok (n = 8). 250 ng NT: 250 ng NT-nel kezelt állatok (n = 6). Antagonista: 35 ng NTS1-antagonista SR 48692-vel kezelt állatok (n = 6). Antagonista + NT: 100 ng NT mikroinjekciójának hatása 35 ng NTS1-antagonista előkezelést követően (n = 6). Részletesebb magyarázatot ld. a szövegben.

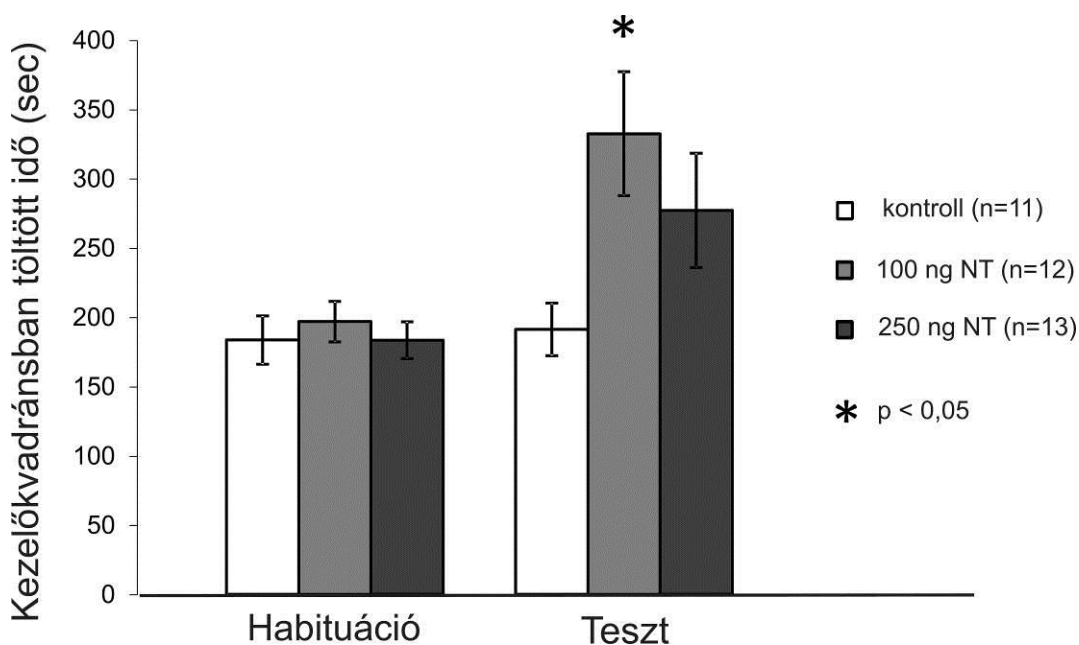
A keresztezések számát tekintve (9. ábra) nem volt szignifikáns különbség sem az ülések ($F [1;58] = 0,764; p > 0,05$), sem a kezelések között ($F [4;58] = 0,298; p > 0,05$), az ülések és kezelések közötti interakció szintén nem volt szignifikáns ($F [4;58] = 0,164; p > 0,05$).



9. ábra: Bilateralis NT mikroinjekciók, valamint az NTS1-antagonista előkezelés hatása open field (OPF) tesztben. Az oszlopok a keresztesések számát (\pm SEM) mutatják mikroinjekció nélkül (bazális aktivitás), illetve a teszt során. Kontroll: csak vivőanyaggal kezelt állatok (veh2 + veh1; n = 8). 100 ng NT: 100 ng NT-nel kezelt állatok (n = 8). 250 ng NT: 250 ng NT-nel kezelt állatok (n = 6). Antagonista: 35 ng NTS1-antagonista SR 48692-vel kezelt állatok (n = 6). Antagonista + NT: 100 ng NT mikroinjekciójának hatása 35 ng NTS1-antagonista előkezelést követően (n = 6). Részletesebb magyarázatot ld. a szövegben.

4.3. Kondicionált helypreferencia-teszt

A bilaterális NT mikroinjekciók hatását a CPP paradigmában a 10. ábra szemlélteti. Két szempontos ANOVA segítségével összehasonlítottuk az egyes csoportok célkvadránsban töltött idejét a habituáció, illetve a teszt során. Szignifikáns különbség volt az ülések közt ($F [1;66] = 11,189; p < 0,05$) és a kezelések közt ($F [2;66] = 3,431; p < 0,05$), a kettő közti interakció azonban nem volt szignifikáns ($F [2;66] = 2,426; p > 0,05$). A Tukey-féle post hoc teszt alapján a kezelőkvadránsban töltött idő nem változott a kontrollcsoportban ($n = 11$), de szignifikánsan megemelkedett a 100 ng NT-nel kezelt csoportban ($n = 12; p < 0,05$). A 250 ng NT-nel kezelt csoportban ($n = 13$) szintén növekedett a kezelőkvadránsban töltött idő, ez azonban nem volt szignifikáns.



10. ábra. Bilaterális NT mikroinjekciók hatása a VP-ban CPP paradigmában. Az oszlopok a kezelőkvadránsban töltött idő átlagát (\pm SEM) mutatják a habituáció, illetve a teszt során. Kontroll: csak vivőanyaggal kezelt állatok (veh1, $n = 11$). 100 ng NT: 100 ng NT-nel kezelt állatok ($n = 12$). 250 ng NT: 250 ng NT-nel kezelt állatok ($n = 13$) *: $p < 0,05$.

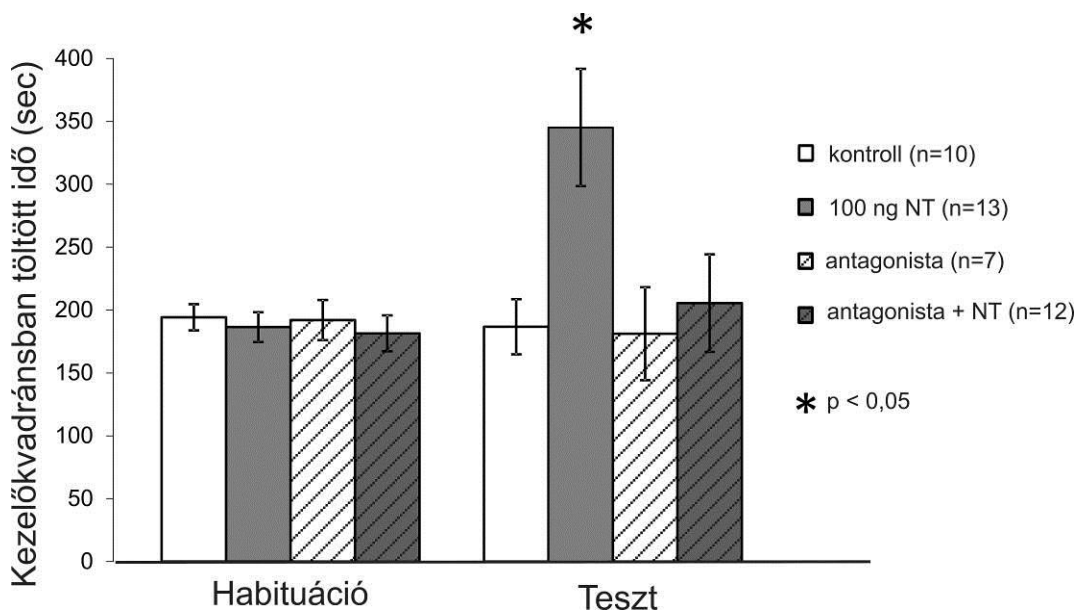
Az egyes napokon a kísérlet ideje (900 sec = 15 min) alatt az állatok által megtett utat az 1. táblázat mutatja. Ez egyben megfelel az állatok átlagsebességének is (cm/15 min). Az ülések (habituáció, kondicionálások, teszt) során mért adatok egymással nem hasonlíthatók össze statisztikailag, mivel a habituáció és a teszt során az állatok a teljes apparátuson belül mozoghattak, míg a kondicionálások során csak a kezelőkvaránsban. A különböző kezeléseket kapott csoportok (kontroll, 100 ng NT, 250 ng NT) eredményeit egy szempontos ANOVA segítségével hasonlítottuk össze az egyes kísérleti üléseken belül (habituáció, kondicionálások, teszt). Az ANOVA nem mutatott ki szignifikáns különbséget a csoportok között sem a habituáció ($F [2;33] = 1,736; p > 0,05$), sem a kondicionálások ($F [2;33] = 0,842; p > 0,05$), sem pedig a teszt során ($F [2;33] = 0,677; p > 0,05$). A kondicionálások alatt valamennyi csoport állatai kevesebbet mozogtak, ez a kisebb területnek tudható be.

megtett út (cm/15 min) (átlag ± SEM)	habituáció	kondicionálások átlaga	teszt
kontroll (n=11)	7795,67 ± 560,50	4108,83 ± 284,67	6727,97 ± 617,53
100 ng NT (n=12)	8287,77 ± 744,66	3956,37 ± 309,04	6456,71 ± 624,93
250 ng NT (n=13)	6641,03 ± 633,94	3625,80 ± 220,71	5835,87 ± 444,04

1. táblázat. Az állatok által a CPP paradigma során megtett út (cm/15 min) átlaga ± SEM szerepel. Kontroll: csak vivőanyaggal kezelt állatok (veh1, n = 11). 100 ng NT: 100 ng NT-nel kezelt állatok (n = 12). 250 ng NT: 250 ng NT-nel kezelt állatok (n = 13).

A második CPP kísérletben megvizsgáltuk, hogy a 100 ng NT helypreferenciát indukáló hatása a NTS1-receptorokon keresztül valósul-e meg (11. ábra). Az állatok a habituáció során az előző kísérlethez hasonló időtartamig tartózkodtak a kezelőkvaránsban. Két szempontos ANOVA alapján nem volt szignifikáns különbség az ülések között ($F [1;76] = 3,620; p > 0,05$), viszont szignifikáns különbség volt a kezelésekek között ($F [3;76] = 3,637; p < 0,05$), továbbá az ülések és kezelésekek közti interakció szintén szignifikánsan különbözött ($F [3;76] = 3,955; p < 0,05$). Tukey-féle post hoc teszt alapján az előző kísérlet eredményéhez hasonlóan a 100 ng NT-nel kezelt csoportban (n=13) megemelkedett a

kezelőkvadránsban töltött idő a kontrollcsoporthoz (n=10) képest ($p < 0,05$). Az NTS1-receptor antagonistá SR 48692 előkezelés hatékonyan blokkolta a NT hatását (n = 12; $p < 0,05$). Az antagonistá önmagában (n = 7) nem befolyásolta a kezelőkvadránsban töltött időt: az eredmény nem különbözött a kontrollcsoportétól, viszont szignifikánsan alacsonyabb volt a 100 ng NT-nel kezelt csoport eredményénél ($p < 0,05$).



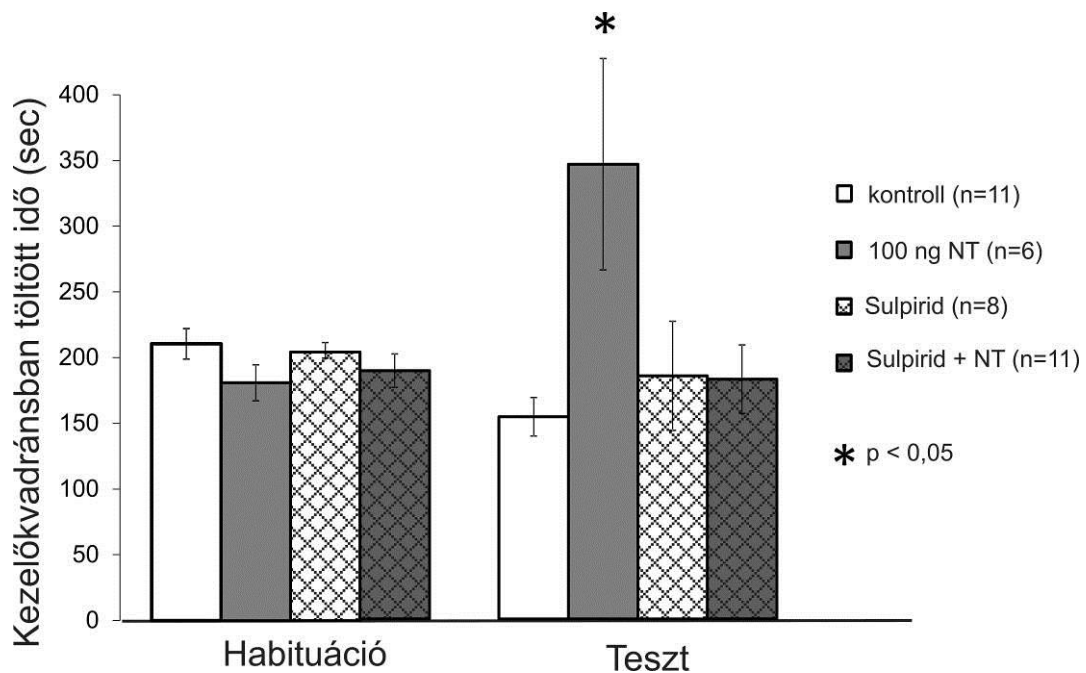
11. ábra. NTS1 antagonistá előkezelés hatása a VP-ban CPP tesztben. Az oszlopok a kezelőkvadránsban töltött idő átlagát (\pm SEM) mutatják a habituáció, illetve a teszt során. Kontroll: csak vivőanyaggal kezelt állatok (veh2 + veh1; n = 10). 100 ng NT: veh2-vel, majd 100 ng NT-nel kezelt állatok (n = 13). Antagonista: 35 ng NTS1-antagonista SR 48692-vel, majd veh1-gyel kezelt állatok (n = 7). Antagonista + NT: 100 ng NT mikroinjekciójának hatása 35 ng NTS1-antagonista előkezelést követően (n = 12). Részletesebb magyarázatot ld. a szövegben. *: $p < 0,05$.

Az egyes napokon az állatok által megtett utat a 2. táblázat mutatja. Az egy szempontos ANOVA nem mutatott ki szignifikáns különbséget az egyes kísérleti fázisokon belül a csoportok között (a habituáció során: $F [3;38] = 0,232$; $p > 0,05$; a kondicionálások során: $F [3;38] = 0,222$; $p > 0,05$; a teszt során: $F [3;38] = 2,033$; $p > 0,05$).

megtett út (cm/15 min) (átlag ± SEM)	habituáció	kondicionálások átlaga	teszt
kontroll (n=10)	6911,06 ± 360,61	3846,81 ± 261,63	5810,63 ± 537,43
100 ng NT (n=13)	7307,59 ± 432,64	3776,73 ± 130,23	6869,11 ± 428,13
antagonista (n=7)	7032,61 ± 400,46	3650,00 ± 259,66	5368,35 ± 311,19
antagonista + NT (n=12)	7428,42 ± 621,16	3629,00 ± 235,54	6370,35 ± 381,86

2. táblázat. Az állatok által a CPP paradigma során megtett út (cm/15 min) átlaga ± SEM szerepel. Kontroll: csak vivőanyaggal kezelt állatok (veh2 + veh1; n = 10). 100 ng NT: veh2-vel, majd 100 ng NT-nel kezelt állatok (n = 13). Antagonista: 35 ng NTS1-antagonista SR 48692-vel, majd veh1-gyel kezelt állatok (n = 7). Antagonista + NT: 100 ng NT mikroinjekciójának hatása 35 ng NTS1-antagonista előkezelést követően (n = 12).

A harmadik CPP kísérletben megvizsgáltuk, hogy a 100 ng NT helypreferenciát indukáló hatásában szerepet játszik-e a D2 DA-receptorokkal való interakció (12. ábra). Az állatok a habituáció során az előző két kísérlethez hasonló időtartamot tartózkodtak a kezelőkvadránsban. Két szempontos ANOVA alapján nem volt szignifikáns különbség az ülések között ($F [1;64] = 1,064, p > 0,05$), viszont a kezelések között ($F [3;64] = 3,002, p < 0,05$), továbbá az ülések és kezelések közti interakció tekintetében ($F [3;64] = 5,022, p < 0,05$) is szignifikáns különbséget mutatott ki a teszt. Tukey-féle post hoc teszt alapján az előző kísérletek eredményéhez hasonlóan a 100 ng NT-nel kezelt csoportban (n=6) megemelkedett a kezelőkvadránsban töltött idő a kontrollcsoportéhoz (n=11) képest ($p < 0,05$). A sulpirid előkezelés hatékonyan blokkolta a NT hatását (n = 11, $p < 0,05$). A sulpirid önmagában (n = 8) nem befolyásolta a kezelőkvadránsban töltött időt, azaz az eredmény nem különbözött a kontrollcsoportétól.



12. ábra. Sulpirid előkezelés hatása a VP-ban CPP tesztben. Az oszlopok a kezelőkvadránsban töltött idő átlagát (\pm SEM) mutatják a habituáció, illetve a teszt során. Kontroll: csak vivőanyaggal kezelt állatok (veh3 + veh1; n = 11). 100 ng NT: veh3-mal, majd 100 ng NT-nel kezelt állatok (n = 6). Sulpirid: 4 μ g D2 DA-receptor antagonistá sulpiriddel, majd veh1-gyel kezelt állatok (n = 8). Sulpirid + NT: 100 ng NT mikroinjekciójának hatása 4 μ g sulpirid előkezelést követően (n = 11). Részletesebb magyarázatot ld. a szövegben. *: $p < 0,05$.

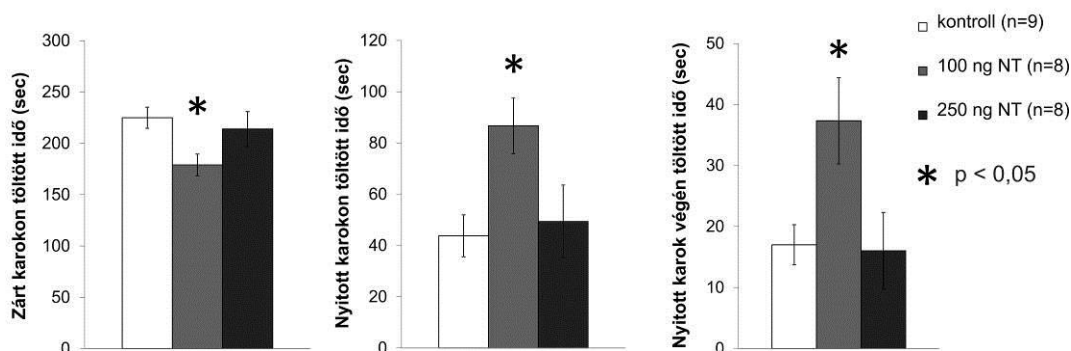
Az egyes napokon az állatok által megtett utat a 3. táblázat mutatja. Az egy szempontos ANOVA teszt alapján nem volt szignifikáns különbség a csoportok között a habituáció során ($F [3;32] = 1,370$; $p > 0,05$). A kondicionálások során megtett út átlaga ($F [3;32] = 12,032$; $p < 0,05$), valamint a teszt során megtett út ($F [3;32] = 12,848$; $p < 0,05$) tekintetében viszont szignifikáns különbséget mutatott ki az analízis. Tukey-féle post hoc teszt alapján a sulpiriddel, illetve a sulpirid előkezelést követően NT-nel kezelt állatok szignifikánsan kevesebb utat tesznek meg a kondicionálások során, mint a kontrollcsoport állatai, továbbá ugyanezek a csoportok a teszt során is szignifikánsan kevesebb utat tettek meg, mint a kontrollcsoport, illetve a NT-nel kezelt csoport tagjai.

megtett út (cm/15 min) (átlag ± SEM)	habituáció	kondicionálások átlaga	teszt
kontroll (n=11)	6984,49 ± 600,66	3961,90 ± 331,14	6518,82 ± 368,79
100 ng NT (n=6)	6196,61 ± 438,68	2993,84 ± 222,45	5965,80 ± 668,32
sulpirid (n=8)	6360,47 ± 410,12	* 2322,12 ± 301,00	* 3016,56 ± 310,28
sulpirid + NT (n=11)	5719,28 ± 364,59	* 1809,27 ± 232,00	* 3693,31 ± 541,90

3. táblázat. Az állatok által a CPP paradigma során megtett út (cm/15 min) átlaga ± SEM szerepel. *Kontroll*: csak vivőanyaggal kezelt állatok (veh3 + veh1; n = 11). *100 ng NT*: veh3-mal, majd 100 ng NT-nel kezelt állatok (n = 6). *Sulpirid*: 4 µg D2 DA-receptor antagonistá sulpiriddel, majd veh1-gyel kezelt állatok (n = 8). *Sulpirid + NT*: 100 ng NT mikroinjekciójának hatása 4 µg sulpirid előkezelést követően (n = 11). Részletesebb magyarázatot ld. a szövegben. *: p < 0,05.

4.4. Emelt keresztpalló teszt

Az első EPM kísérletben 100 ng és 250 ng NT VP-ba történő bilaterális mikroinjekcióinak a hatását vizsgáltuk (13. ábra). Egy szempontos ANOVA alapján szignifikáns különbség volt a zárt karokon töltött idő ($F [2;22] = 3,513$, $p < 0,05$), a nyitott karokon töltött idő ($F [2;22] = 4,329$, $p < 0,05$), valamint a nyitott karok végein töltött idő tekintetében is ($F [2;22] = 4,479$, $p < 0,05$). Tukey-féle post hoc teszt azt igazolta, hogy a 100 ng NT-nel kezelt állatok szignifikánsan több időt töltöttek a nyitott karokon és azok végein, illetve szignifikánsan kevesebb időt a zárt karokon, mint a kontrollcsoport állatai. Ezen eredmények alapján a NT 100 ng-os dózisban anxiolitikus hatású. A 250 ng NT-nel kezelt csoport eredménye nem különbözött szignifikánsan a kontrollcsoporttól egyik mért paraméter tekintetében sem.



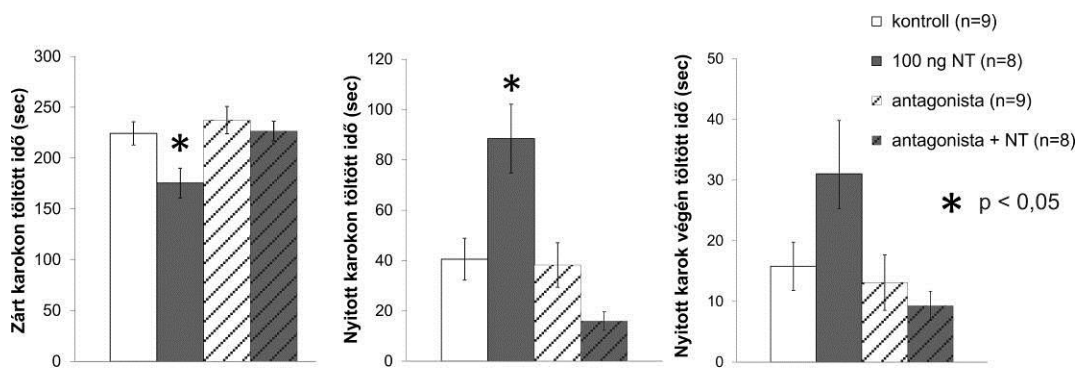
13. ábra. Bilateralis NT mikroinjekciók hatása a VP-ban EPM paradigmában. Az oszlopok a zárt karokon, a nyitott karokon, illetve a nyitott karok végein töltött idő átlagát (\pm SEM) mutatják. Kontroll: csak vivőanyaggal kezelt állatok (veh1, $n = 9$). 100 ng NT: 100 ng NT-nel kezelt állatok ($n = 8$). 250 ng NT: 250 ng NT-nel kezelt állatok ($n = 8$) *: $p < 0,05$.

Az állatok által az apparátus teljes területén megtett utat (az állatok átlagsebességét 5 perc alatt) a 4. táblázat mutatja. Az egy szempontos ANOVA teszt nem mutatott ki szignifikáns különbséget az egyes csoportok között ($F [2;22] = 0,403$; $p > 0,05$).

	megtett út (cm/5 min)
kontroll (n=9)	2050,15 ± 203,04
100 ng NT (n=8)	1871,84 ± 221,33
250 ng NT (n=8)	1822,57 ± 135,39

4. táblázat. *Bilateralis NT mikroinjekciók hatása a VP-ban EPM paradigmában. A táblázatban a kísérlet során megtett út átlaga (± SEM) szerepel. Kontroll: csak vivőanyaggal kezelt állatok (veh1, n = 9). 100 ng NT: 100 ng NT-nel kezelt állatok (n = 8). 250 ng NT: 250 ng NT-nel kezelt állatok (n = 8).*

A második EPM kísérlet célja az volt, hogy megvizsgáljuk, hogy az NT hatása az EPM tesztben NTS1-receptorokon keresztül valósul-e meg. A kísérlet eredményét a 14. ábra mutatja. Egy szempontos ANOVA szignifikáns különbséget mutatott ki a zárt karokon töltött idő ($F [3;30] = 4,734, p < 0,05$), a nyitott karokon töltött idő ($F [3;30] = 10,311, p < 0,05$), illetve a nyitott karok végein töltött idő ($F [3;30] = 3,729, p < 0,05$) tekintetében is. A Tukey-féle post hoc teszt kimutatta, hogy az antagonistá önmagában nem befolyásolta az egyes karokon töltött időt, az állatok értékei a kontrollcsoportéhoz hasonlóak voltak. Az első EPM teszthez hasonlóan, a 100 ng NT-nel kezelt állatok szignifikánsan kevesebb időt töltöttek a zárt, és szignifikánsan több időt a nyitott karokon, mint a kontrollcsoport. Az antagonistá előkezelést követően NT-nel kezelt csoport eredményei nem különböztek szignifikánsan a kontrollcsoport eredményeitől, viszont szignifikánsan több időt töltöttek a zárt, és szignifikánsan kevesebb időt a nyitott karokon, mint a 100 ng NT-nel kezelt állatok, tehát az antagonistá előkezelés kivédte a NT hatását.



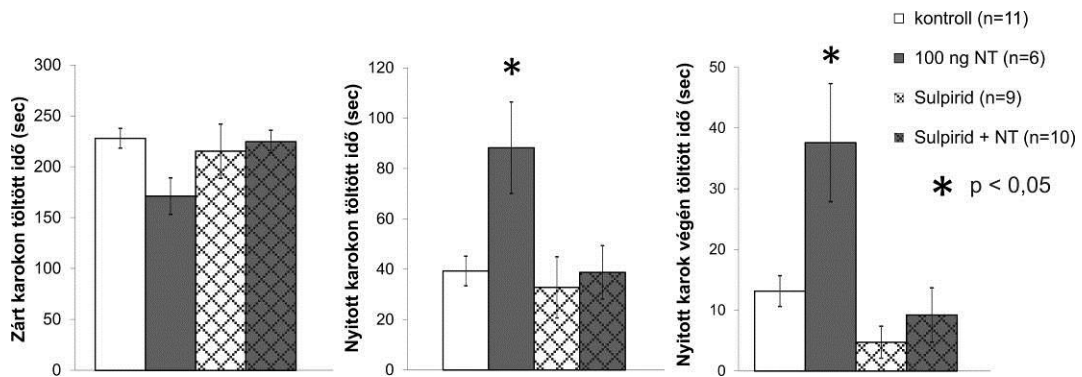
14. ábra. Bilateralis NT mikroinjekciók hatása a VP-ban EPM paradigmában. Az oszlopok a zárt karokon, a nyitott karokon, illetve a nyitott karok végén töltött idő átlagát (\pm SEM) mutatják. Kontroll: vivőanyaggal kezelt állatok (veh2 + veh1; n = 9). 100 ng NT: veh2-vel, majd 100 ng NT-nel kezelt állatok (n = 8). Antagonista: 35 ng NTS1-antagonista SR 48692-vel, majd veh1-gyel kezelt állatok (n = 9). Antagonista + NT: 100 ng NT mikroinjekciójának hatása 35 ng NTS1-antagonista előkezelést követően (n = 8). Részletesebb magyarázatot ld. a szövegben. *: $p < 0,05$.

Az állatok által megtett utat az 5. táblázat mutatja. Az egy szempontos ANOVA teszt nem mutatott ki szignifikáns különbséget az egyes csoportok között ($F [3;30] = 1,331$; $p > 0,05$).

	megtett út (cm/5 min)
kontroll (n=9)	1818,84 \pm 213,04
100 ng NT (n=8)	1906,20 \pm 127,79
antagonista (n=9)	1805,74 \pm 213,11
antagonista + NT (n=8)	2256,66 \pm 124,85

5. táblázat. Bilateralis NT mikroinjekciók hatása a VP-ban EPM paradigmában. A táblázatban a kísérlet során megtett út átlaga (\pm SEM) szerepel. Kontroll: vivőanyaggal kezelt állatok (veh2 + veh1; n = 9). 100 ng NT: veh2-vel, majd 100 ng NT-nel kezelt állatok (n = 8). Antagonista: 35 ng NTS1-antagonista SR 48692-vel, majd veh1-gyel kezelt állatok (n = 9). Antagonista + NT: 100 ng NT mikroinjekciójának hatása 35 ng NTS1-antagonista előkezelést követően (n = 8).

A harmadik EPM kísérlet célja az volt, hogy megvizsgáljuk, a NT anxiolitikus hatásában szerepet játszik-e a D2 DA-receptorokkal való interakció. A kísérlet eredményét a 15. ábra mutatja. Egy szempontos ANOVA nem mutatott ki szignifikáns különbséget a zárt karokon töltött idő ($F [3;32] = 1,864; p > 0,05$) tekintetében. Szignifikáns különbség volt viszont a nyitott karokon töltött idő ($F [3;32] = 4,121; p < 0,05$), illetve a nyitott karok végein töltött idő ($F [3;32] = 7,978; p < 0,05$) tekintetében. A Tukey-féle post hoc teszt kimutatta, hogy a sulpirid az alkalmazott dózisban önmagában nem befolyásolta az egyes karokon töltött időt. Habár a nyitott karok végein töltött idő átlaga a sulpiriddel kezelt csoportban alacsonyabb volt, az apparátus egyes részein töltött idők egyike sem tért el szignifikánsan a kontrollcsoportétól. A 100 ng NT-nel kezelt állatok szignifikánsan több időt töltöttek a nyitott karokon, illetve azok végein, mint a kontrollcsoport (hasonlóan az első és a második EPM kísérlethez), illetve a sulpiriddel kezelt csoport. A sulpirid előkezelést követően a NT-nel kezelt csoport eredményei nem különböztek szignifikánsan a kontrollcsoport eredményeitől, viszont szignifikánsan kevesebb időt töltöttek nyitott karokon és azok végein, mint a 100 ng NT-nel kezelt állatok. A sulpirid előkezelés tehát kivédte a NT hatását.



15. ábra. Sulpirid előkezelés hatása a VP-ban EPM tesztben. Az oszlopok a zárt karokon, a nyitott karokon, illetve a nyitott karok végein töltött idő átlagát (\pm SEM) mutatják. Kontroll: csak vivőanyaggal kezelt állatok (veh3 + veh1; n = 11). 100 ng NT: veh3-mal, majd 100 ng NT-nel kezelt állatok (n = 6). Sulpirid: 4 μ g D2 DA-receptor antagonistá sulpiriddel, majd veh1-gyel kezelt állatok (n = 9). Sulpirid + NT: 100 ng NT mikroinjekciójának hatása 4 μ g sulpirid előkezelést követően (n = 10). Részletesebb magyarázatot ld. a szövegben. *: $p < 0,05$.

Az állatok által megtett utat az 6. táblázat mutatja. Az egy szempontos ANOVA szignifikáns különbséget mutatott ki az egyes csoportok között ($F [3;32] = 15,572$; $p < 0,05$). Tukey-féle post hoc teszt alapján a sulpiriddel, illetve a sulpirid előkezelést követően NT-nel kezelt állatok szignifikánsan kevesebb utat tettek meg a kísérlet során, mint a kontrollcsoport, illetve a NT-nel kezelt csoport.

	megtett út (cm/5 min)
kontroll (n=11)	1847,17 ± 81,22
100 ng NT (n=6)	2171,96 ± 160,81
sulpirid (n=9)	* 1368,18 ± 123,40
sulpirid + NT (n=10)	* 1141,32 ± 103,87

6. táblázat. *Bilateralis NT mikroinjekciók hatása a VP-ban EPM paradigmában. A táblázatban a kísérlet során megtett út átlaga (± SEM) szerepel. Kontroll: csak vivőanyaggal kezelt állatok (veh3 + veh1; n = 11). 100 ng NT: veh3-mal, majd 100 ng NT-nel kezelt állatok (n = 6). Sulpirid: 4 µg D2 DA-receptor antagonistá sulpiriddel, majd veh1-gyel kezelt állatok (n = 9). Sulpirid + NT: 100 ng NT mikroinjekciójának hatása 4 µg sulpirid előkezelést követően (n = 10). *: $p < 0,05$.*

5. Diszkusszió

Régóta ismert, hogy a VP fontos szerepet játszik a lokomotoros aktivitás, a jutalmazás, valamint a szorongás szabályozásában is [21-23, 26, 36]. A NT-ről szintén igazolták, hogy más agyterületeken befolyásolja a fenti folyamatokat [3, 5-8]. A VP-ban, azon belül is a VPvm-ban nagy mennyiségben kimutathatók NTS1-receptorok [19, 20, 24], azonban ezek jutalmazásban, illetve a szorongás szabályozásában játszott szerepét eddig nem vizsgálták, ezért kutatócsoportunk a VP NT-receptorainak magatartásra gyakorolt hatásainak részletesebb feltérképezését tűzte ki célul.

5.1. A ventralis pallidum NTS1-receptorainak szerepe a lokomotoros aktivitás szabályozásában

Az OPF teszt kimutatta, hogy a VP-ba injektált NT, illetve a NTS1-antagonista SR 48692 egyik általunk alkalmazott dózisban sem befolyásolja a lokomotoros aktivitást. Habár valamennyi csoportot figyelembe véve az állatok által megtett út szignifikánsan alacsonyabb volt a teszt során, mint a mikroinjekció nélküli, ún. bazális aktivitás, valamint a keresztezések száma is némileg (bár nem szignifikánsan) csökkent, az egyes csoportok átlagai egymástól nem különböztek sem a kezeletlen állapotban, sem a teszt során. Ez a jelenség nagy valószínűséggel a kísérleti környezethez való adaptációnak (további habituációnak) tudható be. Az OPF teszt eredményei megfelelnek Torregrossa és Kalivas korábbi kísérletének [16], melyben kimutatták, hogy a NT(8-13) mikroinjekciója a VP-ban nem befolyásolja a spontán lokomotoros aktivitást. Ezeket az eredményeket az általunk alkalmazottnál kisebb dózisú NT(8-13)-mal kapták, valamint ismert, hogy a NT és a NT(8-13) hatása nem mindig azonos [3, 57-59], ezért jobbnak láttuk NT-nel is elvégezni a kísérletet. Tehát saját eredményeink, illetve irodalmi adatok alapján a VP NT-receptorainak nincs szerepe a lokomotoros aktivitás szabályozásában.

5.2. A ventralis pallidum NTS1-receptorainak szerepe a jutalmazásban

A CPP paradigmát széles körben alkalmazzák különféle kémiai anyagok jutalmazó, illetve pozitív megerősítő hatásának mérésére [301-304]. A CPP kísérletben a kondicionálások során mikroinjektált anyag hatása és az adott hely (jelen esetben a kezelőkvaráns) között kondicionált asszociáció jön létre. A helypreferencia kialakulásának tehát legalább két feltétele van: az egyik az anyag jutalmazó, illetve pozitív megerősítő hatása, a másik pedig a memória kialakulása [304]. A tesztek kezeletlen állapotban történnek, ennek nagy előnye, hogy az eredményeket az anyagok esetleges akut hatásai, illetve mellékhatásai (a lokomócióra, a fájdalomérzésre, a szorongásra, ill. egyéb funkciókra) nem befolyásolják. A teszt során az állatok magatartását a környezeti vizuális jelekhez („cue”-khoz) kapcsolódó memóriafolyamatok irányítják.

Ismert, hogy a VP fontos szerepet játszik a helypreferenciában: pszichostimulánsok, mint pl. kokain és amfetamin CPP-t váltanak ki [194]. A VP opioidreceptorainak blokádjá kondicionált helyaverziót okoz [196], a VP laesiója esetén pedig nem alakítható ki kokain, amfetamin, illetve szukróz indukálta helypreferencia [192, 193, 195]. A NT-ről más agyterületeken már kimutatták, hogy jutalmazó hatású: kémiai öningerlés építhető ki vele a VTA-ban, a NAC-ben és a subiculumban, de a medialis előagyban nem [85, 88]. Emellett a NT helypreferenciát vált ki a VTA-ban [3] és az amygdala centralis magjában [89]. A VP-ban azonban eddig még nem vizsgálták a NT esetleges hatásait a helypreferenciára.

Eredményeink azt mutatják, hogy a VP-ba injektált NT jutalmazó, illetve pozitív megerősítő hatású. Kimutattuk továbbá, hogy a NT a CPP paradigmában sincs hatással az állatok motoros aktivitására (a megtett útra). A CPP teszt eredményét az egyes anyagok lokomócióra gyakorolt esetleges akut hatásai nem befolyásolhatják, mivel a teszt drogmentes állapotban történik. Viszont ha a neurokémiai anyag a kondicionálások során hatással lenne a lokomócióra, ez a tesztben is megjelenhetne az ún. kondicionált droghatás következtében [304, 308], hiszen a kondicionálások során a lokomotoros hatás is asszociálódhat a kezelőkvaránssal. Jelen kísérletben a NT sem a kondicionálások, sem a teszt

során nem befolyásolta az állatok által megtett utat, ez egybevág az OPF teszt eredményeivel.

A jutalmazó hatás receptorspecificitását a NTS1-specifikus antagonistá SR 48692 segítségével vizsgáltuk, mivel a NT receptorai közül a VP-ban ez található meg a legmagasabb koncentrációban [51]. A második kísérletben a 100 ng NT-nel kezelt csoport az első kísérlethez hasonlóan több időt töltött a kezelőkvadránsban, tehát sikerült ismét kimutatni a NT 100 ng-os dózisének helypreferenciát indukáló hatását. Ezt a hatást ekvimoláris NTS1-specifikus antagonistá előkezeléssel sikerült kivédeni. A CPP paradigma során az állatok által megtett utat sem a NT, sem az SR 48692 nem befolyásolta, az egyes állatcsoportok által megtett út átlaga nem különbözött az egyes kísérleti szakaszokon belül.

Az antagonistával végzett kísérletben a kondicionálás során (az első kísérlettől eltérően) az állatok nem 1, hanem 2 mikroinjekciót kaptak (minden csoportban). A másik lehetőség az lett volna, hogy az egyféle anyaggal (vivőanyag, NT vagy SR 48692) kezelt állatok csak 1, míg az antagonistával előkezelt csoport állatai 2 mikroinjekciót kapnak a kondicionálások során. Ebben az esetben felmerülhetett volna, hogy az antagonistával előkezelt csoportban az összességében nagyobb mikroinjekciós térfogat befolyásolhatná a kísérletek eredményét (az antagonistával előkezelt csoportban 2 x 0,4 µl, míg a többi csoportban csak 0,4 µl minden kondicionálás során). Ennek a lehetőségnek a kizárása céljából (illetve azért, hogy az egyes csoportok eredményei a kísérleten belül összehasonlíthatóak legyenek) a kontrollcsoport állatai is 2-2 mikroinjekciót kaptak, illetve a 100 ng NT-nel kezelt csoport is megkapta az antagonistá vivőanyagát 15 perccel a NT-mikroinjekciók előtt. A 100 ng NT-nel kezelt csoport, illetve a kontrollcsoport eredményei azonban hasonlóak voltak az első kísérletben kapottakhoz. Ez alapján kimondható, hogy a kísérlet eredményét nem befolyásolta, hogy az állatok ez egyes kondicionálások során 1 vagy 2 mikroinjekciót kaptak. Emellett a második kísérlet segítségével meg is erősítettük, hogy a NT 100 ng-os dózisban jutalmazó hatású a VP-ban, mivel az első kísérlet eredményét reprodukálni tudtuk. A NTS1-antagonistá SR 48692 önmagában nem volt hatásos az alkalmazott dózisban, az antagonistá előkezelés viszont kivédte a NT hatását, ezzel sikerült demonstrálni a

hatás NTS1-receptorspecificitását. A CPP teszt segítségével igazoltuk, hogy a VP NTS1-receptorainak jelentősége van a jutalmazó folyamatokban.

5.3. A ventralis pallidum NTS1-receptorainak szerepe a szorongás szabályozásában

A CPP teszt eredményeinek értelmezése kapcsán felmerülhet, hogy az állatok akár amiatt is több időt tölthetnek egy adott kvadránsban, ha az anyag anxiogén hatású. Továbbá az sem ritka, hogy a jutalmazó hatású anyagok egyben anxiolitikus hatással is rendelkeznek. A fenti okok miatt megvizsgáltuk a NT szorongásra gyakorolt hatását is. Az EPM teszt széles körben elfogadott módszer a szorongás vizsgálatára [305-307]. A paradigma az állatok nyílt terektől és magasságtól való természetes félelmén alapul [307], így a nyitott karokon vagy azok végein töltött több idő jól jelzi az anxiolitikus hatást. A VP szorongásban játszott szerepe korábban is ismert volt. Kimutatták, hogy a vazopresszin 1a receptor emelkedett aktivitása a VP-ban fokozza a szorongást [205]. Az NT-ről szintén leírták már más agyterületeken, hogy hatással van a szorongásra: NAC-ben a dorsalis raphemag laesióját követően anxiolitikus hatású [110], rezerpin szisztémás adását követően viszont fokozza a szorongást [111], ez alapján ott a NT szorongásoldó hatása állapotfüggő lehet, és a monoaminok egyensúlyának helyreállítására irányul [111].

Jelen kísérleteink során a NT 100 ng-os dózisa a VP-ban anxiolitikus hatásúnak bizonyult: a NT szignifikánsan csökkentette a zárt karokon, illetve növelte a nyitott karokon és az azok végein töltött időt. A második, antagonistával végzett kísérletben a NTS1-antagonista SR 48692 önmagában nem befolyásolta a szorongást az alkalmazott dózisban, viszont kivédte a NT szorongásoldó hatását. Tehát a NT anxiolitikus hatása a VP-ban szintén NTS1-receptorokon valósulnak meg. Emellett a második kísérletben sikerült újra kimutatni a NT 100 ng-os dózisának anxiolitikus hatását. A NTS1-receptorok szorongás szabályozásában betöltött szerepét szelektív NTS1-agonista PD 149163 szisztémás injekciójának anxiolitikus hatása szintén igazolja [5, 7]. Más agyterületeken viszont a NTS2-receptoroknak is szerepe lehet a szorongás szabályozásában [6]. A mikroinjekciók

száma az EPM kísérletben sem befolyásolta az eredményt, mivel a CPP teszthez hasonlóan ebben a paradigmában is sikeresen reprodukáltuk az első kísérlet eredményeit.

Ha csak az apparátus egyes területein eltöltött időt mérjük, nem zárható ki, hogy az eredmények részben a NT lokomotoros aktivitására gyakorolt potenciális hatásának következményei, tehát ha a NT fokozná a lokomotoros aktivitást, akkor emiatt is több időt tölthetnének az EPM tesztben a nyitott karokon. Az állatok által az EPM paradigma során megtett út azonban nem különbözött az egyes állatcsoportok között, tehát ebben a kísérletben is sikerült demonstrálni, hogy sem a NT, sem az SR 48692 nem befolyásolja a lokomotoros aktivitást. Ezen felül az egyes csoportok által megtett út átlaga hasonló a szintén 5 perces időtartamú OPF teszt során kapott eredményekhez.

Eredményeink alapján feltételezhetjük, hogy a VP NTS1-receptorainak aktivációja következtében kialakuló anxiolitikus hatás pozitív motivációs-emocionális állapotot vált ki, amelyet az állat a CPP paradigmában a kezelőkvadránshoz köt. Ugyanez figyelhető meg a nucleus basalisba injektált P-anyag esetében is, amely pozitív megerősítő [44], illetve anxiolitikus hatású [25]. Ez más agyterületeken sem szokatlan jelenség. A P-anyag a globus pallidusban [309], valamint az amygdala centralis magjában is helypreferenciát indukál [310], illetve szorongásoldó hatású [311]. Az ellenkezőjére (amikor az adott anyag nem hatásos mindkét paradigmában) szintén találunk példát az irodalomban. A NT az amygdala centralis magjában helypreferenciát vált ki, a szorongást azonban nem befolyásolja [89].

5.4. A 250 ng-os neurotenszin mikroinjekciók hatástalanságának lehetséges okai

Jelen kísérleteink során a NT alkalmazott dózisaik közül mind a CPP, mind az EPM tesztben a 100 ng-os dózis bizonyult hatásosnak, a 250 ng-os dózis nem. A dózis emelésekor a hatás gyengülése vagy megszűnése nem szokatlan jelenség a neuropeptideknél, magyarázata a fordított U alakú dózis-hatás-görbe [312, 313]. Korábban ugyanez volt jellemző a NT centralis amygdalában kifejtett hatására is:

a 100 ng-os dózisnak szerepe volt passzív elhárító szituációban, míg a 250 ng-os dózis nem volt hatásos [114]. Más neuropeptideknél szintén megfigyelhető a jelenség: a P-anyag a globus pallidusban és a centralis amygdalában helypreferenciát váltott ki [309, 310] és fokozta a passzív elhárító tanulást [314] 10 ng-os dózisban, viszont 100 ng-os dózisban nem. Az acilált ghrelin 50 ng-os dózisban a BLA-ban javította a passzív elhárító tanulást, valamint a térbeli tanulást, 100 ng-os dózisban viszont nem [315, 316].

Egy másik lehetséges magyarázat a NT magasabb dózisának gyengébb hatására, hogy a magasabb dózis nagyobb mértékben befolyásol más, pl. NTS2-receptorokat, amelyek kisebb affinitással rendelkeznek a NT-re [50-52, 69, 70], és amelyek, bár nagyon alacsony koncentrációban, de kimutathatók a VP-ban [51, 246]. A kétféle receptor eltérő hatásának hátterében állhatna a részben különböző jelátvitel [50-52], valamint az, hogy a NTS2-receptorokon a NT-antagonisták indukálhatnak kalcium beáramlást, amelyet a NT kivédhet [76]. A VP-ban található NTS2-receptorok funkcióinak tisztázása céljából a jövőben további, NTS2-specifikus agonisták és/vagy antagonisták hatásának vizsgálatára irányuló kísérletek szükségesek.

További magyarázat lehet, hogy a különböző, NT által potenciálisan modulált transzmitterek különböző érzékenységgel rendelkeznek a NT-re, így a NT dózistól függően a NT csak az egyik, vagy akár mindkét rendszerre, illetve további transzmitterekre is hatást gyakorolhat és ezek a hatások interferálhatnak egymással. Erre a jelenségre példa a NT lokális alkalmazásának hatása a NAC-ben: a NT nagyobb dózisban növeli az extracellularis GABA- és DA-szintet is, kisebb dózisban viszont csak a GABA-szintet növeli, a DA-szintet viszont csökkenti, ez a csökkenés azonban GABA_A-antagonistával kivédhető [11].

Alternatív magyarázat lehetne még a NT-receptorok pre- és posztszinaptikus elhelyezkedése, amelyek így eltérő módon modulálhatnák a striatopallidális bemeneteket. Immunológiai és elektronmikroszkópos vizsgálatok alapján azonban a NT-receptorok típusosan posztszinaptikusan a striatopallidális afferenseket fogadó dendriteken, valamint az idegsejtek perikaryonjain helyezkednek el [19, 245]. Preszinaptikus NT-receptorok létét a VP-ban eddig nem igazolták, ebben tehát a VP különbözik a NAC-tól, ahol a NT-receptorok főleg az

axonterminálisokon található [51]. Nem zárható ki viszont, hogy a lokális GABA-koncentráció NT dózisától függő változásai a GABA koncentrációjától függően preszinaptikus GABA-receptorokon keresztül eltérő hatást gyakorolhatnak más transzmitterek felszabadulására, erről azonban egyelőre nem rendelkezünk adatokkal.

Szintén nem zárható ki, hogy a beadott anyagok a környező agyterületekre diffundálnak, és a környező struktúrákban szintén jelen vannak a NT-receptorok: a substantia innominata, a Broca-féle diagonális köteg horizontalis ajka, valamint a nucleus preopticus magnocellularis erősen jelölődik NTS1-receptor elleni antitestekkel, a stria terminalis beágyazott magja, a globus pallidus, a Calleja-szigetek, a lateralis hypohtalamikus area kevésbé, a caudatumban pedig csak néhány interneuron [51, 245]. A környező területekre való diffúzió valószínűségét viszont nagy mértékben csökkenti, hogy a NT-t a peptidázok lebontják [51, 317]. A NT féléletideje emberi vérplazmában 37 °C-on 1,4 perc [318], az agyban kb. 15 perc [319, 320]. Jelen kísérleteinkben az EPM és az OPF teszt 5 percig, a CPP teszt kondicionálása 15 percig tartott, ezen idő a fenti eredmények alapján nem elegendő a NT lebomlásához, így a NT a kísérlet teljes időtartama alatt hatni tudott. Az 5, illetve a 15 perces időtartam viszont ahhoz valószínűleg túl rövid, hogy a NT a szomszédos struktúrákba diffundálhasson, és ezáltal befolyásolhassa a kísérletek eredményeit. A VP-mal szomszédos agyterületeken egyelőre nincs adat a NT esetleges magatartási hatásairól. A diffúzió pontos meghatározásához további vizsgálatokra lenne szükség, pl. radioaktívan jelölt NT alkalmazásával.

5.5. A neurotensin lehetséges hatásmechanizmusa a ventralis pallidumban

A VP-ban a NT-receptorok szinte kizárólag a VPvm alrégióban található, de a VPdl-ban vagy más alrégiókban nem [19, 20, 24], így a NT alkalmazásával a VPvm célzott vizsgálatára van lehetőség. Kimondhatjuk tehát, hogy a VP-ba mikroinjektált NT jutalmazó, illetve anxiolitikus hatásáért ez az alrégió felelős. A VPvm-ban főleg NTS1-receptorokat azonosítottak [245], az NTS2-receptorok viszont csak alacsony koncentrációban található meg [51, 246]. Ez alapján feltételeztük, hogy a NT a VP-ban a NTS1-receptorokon keresztül fejt ki

magatartási hatásait. Ezt a feltételezést NTS1-specifikus antagonistá adásával sikerült igazolni, mivel az SR 48692 előkezelés kivédte a NT jutalmazó, illetve anxiolitikus hatását is.

Felmerül a kérdés, hogy a VP-ba injektált NT pontosan hogyan fejti ki jutalmazó, illetve anxiolitikus hatását. Igazolták, hogy a VP-ban a NT modulálja a GABA-erg neurotranszmissziót [16]. Sajnos azzal kapcsolatban nem rendelkezünk adatokkal, hogy a NT-receptorok a VP melyik sejt típusain találhatók, azonban tudjuk, hogy posztszinaptikusan helyezkednek el [19, 51, 245]. Szintén ismert, hogy a NT(8-13) VPvm-ba történő mikroinjekciója megnöveli az extracelluláris GABA-szintet [16], ez alapján a NT-receptoroknak az interneuronokon mindenképpen jelen kell lenniük, a GABA NT hatására történő lokális növekedése pedig gátolja a VP GABA-erg kimeneti neuronjait. A NT a GABA-szint növelése mellett potenciózza a kokain alapú drogkeresést, viszont gátolja a cue-alapú drogkeresést kokainadminisztrációt, majd extinkciót követően [16]. Újabb vizsgálatok alapján a VPvm biotechnológiával kifejlesztett és lentivirális vektorokkal bejuttatott mesterséges, ún. designerreceptorokkal [321] való inaktivációja ugyanilyen, a VPdl inaktivációja viszont ezzel ellentétes hatású: gátolja kokain alapú drogkeresést, viszont nem befolyásolja a cue-alapú drogkeresést [36]. Ezen felül a cue-alapú drogkeresés során aktiválódnak a VPvm VTA-ba projiciáló gátló neuronjai, viszont a VPdl nem aktiválódik [36]. Humán fMRI-vizsgálatok szintén igazolták, hogy a VPvm és a VPdl különféle (gusztustalan, illetve gusztusos) stimulusok látványára aktiválódhat [236]. A fentiek alapján okkal feltételezhető, hogy a két szubrégió GABA-erg gátlása szintén ellentétes hatású. Sajnos a legtöbb mikroinjekciós kísérlet a VP-ot homogén egységnek tekinti és nem tesz különbséget az alrégiók között (ennek oka részben az alrégiók igen kis mérete, és az egyes alrégiók specifikus célzásának nehézségei), így az irodalomban fellelhető legtöbb eredmény tekintetében nem tudjuk, hogy az egyes alrégiók mutatnak-e funkcionális különbségeket.

Érdekes módon a két alrégió GABA-erg inaktivációja nem minden kísérletben bizonyult ellentétes hatásúnak. GABA_A-agonista muscimol a VPvm-ban és a VPdl-ban egyaránt csökkentette a táplálékbevitelt és negatív ízreaktivitási mintázatokat váltott ki [203], míg a GABA_A-antagonista bicucullin fokozta a

táplálkozási magatartást, az ízreaktivitást pedig nem befolyásolta [23, 201]. Azonban a hatás tekintetében még a VPvm-on belül is inhomogenitás volt megfigyelhető, mivel a VPvm legventromedialisabb részén egy kis területen a GABA_A-antagonista csökkentette a táplálékbevitelt [23, 201], így a VP egyes részeinek ellentétes funkciói ebben a kísérletben is kimutathatóak voltak. Arról, hogy a NT a VP-ban befolyásolja-e a GABA táplálkozást szabályozó hatásait, egyelőre nem rendelkezünk adatokkal.

5.6. A ventralis pallidumba mikroinjektált neurotenzin feltételezett hatása a ventralis tegmentalis area aktivitására

Mint a NAC fő kimenete, a VP valószínűleg a VTA-n keresztül szabályozza a szorongást [26, 208, 223, 231, 232], valamint a jutalmazást és a drogkereső magatartást [36, 177]. A VP alrégiói közül a VPvm az egyetlen, ahol nagy mennyiségben mutattak ki NT-receptorokat [19, 20], továbbá ismert, hogy a VPvm efferenseinek egyik fő célpontja a VTA [20, 215, 227]. A VPvm GABA-erg neuronjai gátolják a VTA neuronjainak tüzelését [229], ezáltal a VP befolyásolja a VTA DA-erg neuronjainak populációs aktivitását [26, 208, 223, 230]. A NAC-ból a VP-ba menő GABA-erg rostok aktivációja, vagy a VPvm lokális inaktivációja GABA-agonistákkal [230] vagy mesterségesen bejuttatott receptorok aktiválásával [36] gátolja a VPvm-ból a VTA-ba vetülő GABA-erg efferens pályát, ezáltal a VTA felszabadul a gátlás alól, így a DA-erg neuronok tüzelési frekvenciája szignifikánsan növekszik [36, 230]. A VTA megnövekedett aktivitása a NAC-ben mérhető extracelluláris DA-szint növekedésével jár együtt [230]. A megnövekedett DA-szint a VTA-ban és a NAC-ben összekapcsolható a jutalommal és a pozitív megerősítéssel [322-324]. A legújabb kutatások alapján a VP-ba injektált NT [16], valamint a VPvm mesterséges receptorokkal való inaktivációja (melynek során a VTA felszabadul a GABA-erg gátlás alól) egyaránt gátolja a cue-alapú drogkeresést [36]. A fentiek alapján nagy valószínűséggel kijelenthetjük, hogy a NT VP-ba történő direkt mikroinjekciója a VPvm inaktivációján keresztül aktiválja a VTA-t, és így fejt ki jutalmazó, valamint szorongásoldó hatását is. Bár kimutattak a VP-ból a VTA-ba menő glutamaterg

efferenseket is [244], ezek azonban nem modulálják direkt a DA-erg neuronokat [36].

A BLA szintén a VP-VTA-tengelyen keresztül szabályozza a szorongást [208], valószínűleg a jutalmazást is. A fentieket alátámasztja, hogy a krónikus, közepes mértékű stressz csökkenti a VTA dopaminerg neuronjainak populációs aktivitását, ez a hatás pedig gyengíthető a BLA vagy a VP lokális inaktivációjával [26]. A prepulse-gátlás (PPI) esetén is hasonló észlelhető: a VP laesiója vagy farmakológiai inaktivációja normalizálja a NAC [325] vagy a BLA [208] laesiója vagy gátlása által kiváltott PPI-deficitet. A fentiek alapján jó okkal feltételezhető, hogy a NT a BLA-NAC-VP-VTA tengelyen keresztül fejti ki jutalmazó és anxiolitikus hatását.

5.7. A dopamin szerepe a neurotensin hatásmechanizmusában

Az eddigiek alapján a NT magatartási hatásaiban a GABA-erg rendszer modulációjának minden bizonnyal szerepe van. Tudjuk viszont, hogy a GABA_A-antagonista picrotoxin a VP-ban semmilyen hatással nem rendelkezik CPP paradigmában [247], így a helypreferenciában a GABA-erg rendszer szerepe valószínűleg nem meghatározó. A fentiek alapján feltételeztük, hogy a NT magatartási hatásai (így a helypreferencia és a szorongásoldó hatás is) legalábbis részben a GABA-erg rendszertől függetlenül valósulnak meg.

Egyes neuropeptidek, így pl. a NT és a P-anyag a mezolimbikus DA-erg rendszer modulációján keresztül fejti ki jutalmazó, pozitív megerősítő és anxiolitikus hatását [13, 15, 313, 326]. A NT számos agyterületen kolokalizálódik DA-nal, azaz ugyanabból a terminálisból DA és NT is felszabadul: a VTA-ban, a NAC-ben, az amygdalában és a PFC-ben [10, 155, 156]. Szintén több agyterületen kimutatták, hogy a NT modulálja a DA felszabadulását [11, 59, 157, 162, 164, 167, 169-171], illetve hatását [10, 15, 154, 158, 159], tehát a két rendszer között akkor is lehet kölcsönhatás (interakció, illetve koakció), amikor nem ugyanazon axonvégződésből szabadulnak fel. Mivel a VP_{vm}-ban NTS1- és DA-receptorokat is azonosítottak [19, 20, 270, 327], alapos okunk van feltételezni a NT és DA közötti funkcionális interakciót. A NT DA-erg rendszerrel való interakciójának

koncepcióját a VP-ban támogatja, hogy az i.v. beadott NT-receptor antagonisták és DA-receptor antagonisták hasonlóan hatnak a VP neuronjainak aktivitására [298]. A fentiek alapján feltételeztük, hogy a NT magatartási hatásai a DA-erg rendszer modulációján keresztül is megvalósulhatnak a VP-ban, amelyet a mezolimbikus rendszer rostjai is beidegeznek [217].

A VP D1 és D2 DA-receptorainak magatartási hatásai részben már ismertek. A jutalmazó, pozitív megerősítő folyamatokban, valamint az öningerlésben a VP D1 és D2 DA-receptorainak egyaránt szerepe van [195, 275]. A D1 DA-receptorok aktivációja növeli a lokomotoros aktivitást [273], szerepe van a térbeli [212, 213] és a büntetési tanulásban [210, 213], valamint a memóriakonzolidációban [212, 213]. A VP D2 DA-receptorainak aktivációja quinpirollal kis dózisban (0,3-1 µg/0,5 µl) nem befolyásolja, nagy dózisban (3 µg/0,5 µl) csökkenti a lokomotoros aktivitást [273]. Emellett a quinpirol fokozza a térbeli tanulást Morris-féle úsztatási tesztben, a D2 DA-receptor-antagonista sulpirid viszont gyengíti a memóriakonzolidációt, valamint a rövid távú memória kialakulását is [213]. Passzív elhárító szituációban vizsgálva a quinpirol a VP-ban a büntetési tanulást is elősegíti, a D2-antagonista sulpirid viszont ebben a paradigmában is gátolja a memóriakonzolidációt [213]. A VP-ba mikroinjektált quinpirol bár nem okoz helypreferenciát, de szignifikánsan növeli a kezelőkvadránsba történő belépések számát, valamint a megtett utat CPP tesztben, míg a D1 DA-receptor-agonista SKF 38393 semelyik mért paraméterre sem volt hatással [213]. A fentiek alapján a CPP paradigmában kapott eredményt inkább a D2-receptorok befolyásolhatják, ezért jelen vizsgálataink során erre a receptoraltípusra fókuszáltunk. A VP DA-receptorainak szorongásban játszott szerepe egyelőre nem ismert.

Jelen kísérleteink során a CPP paradigmában a D2 DA-receptor antagonista sulpirid az alkalmazott dózisban nem okozott sem helypreferenciát, sem averziót. Ismételt reprodukálni tudtuk a NT 100 ng-os dózisának helypreferenciát okozó hatását, amit a sulpirid előkezelés kivédett. Emellett a sulpirid önmagában is, valamint a sulpirid előkezelés is szignifikánsan csökkentette az állatok által megtett utat a kondicionálások, illetve a teszt során. A kezeletlen állapotban végzett teszt során nem beszélhetünk akut neurokémiai hatásról, a kapott eredmény lehetséges magyarázata a kondicionált droghatás [304], azaz a

kondicionálások során az akut droghatás miatt az állat kevesebbet mozog, és ez asszociálódik a kísérleti apparátussal. Ez ellen szól azonban, hogy a sulpirid memóriakonzolidációt gátló hatásának [213] a kondicionált droghatást is gyengítenie kellene. A sulpirid által okozott esetleges hosszú távú motoros deficit szintén szóba jöhetne, azonban Morris-féle úsztatási tesztben a korábban sulpiriddel kezelt állatoknál nem tapasztalható eltérés az állatok úszási sebességét tekintve a többi csoporthoz képest [213], így a motoros deficit szerepe is kizárható.

Az EPM paradigmában a sulpirid előkezelés kivédte a NT (ebben a kísérletben ismételtén reprodukált) szorongásoldó hatását. A sulpiriddel kezelt állatoknál ugyan tendencia volt megfigyelhető, hogy kevesebb időt ($4,73 \pm 2,73$ sec) töltenek a nyitott karok végein, mint a kontrollcsoport ($13,16 \pm 2,52$ sec), ez azonban nem volt szignifikáns (ld. 15. ábra). Ennek ellenére nem zárható ki a sulpirid anxiogén hatása, mivel a kontrollcsoport állatai is viszonylag kevés időt töltenek a nyitott karokon, és ehhez képest a paradigma jellegéből adódóan nehezebb szignifikáns anxiogén hatást kimutatni.

A D2 DA-receptorok hatása a lokomócióra igen változatos a beadás módjától, illetve dózistól függően. A szisztémásan adott D2 DA-receptor antagonistá sulpirid lokomócióra gyakorolt hatása dózisfüggő: nagy dózisban (>40 mg/kg i.p.) csökkenti [328, 329], kis dózisban ($2,5-10$ mg/kg i.p.) viszont fokozza a lokomóciót [328]. A NAC-ben gyengíti a kokain indukálta lokomóciót [330]. Kutatócsoportunk korábbi, illetve jelen kísérleteiben a D2-antagonista sulpirid (4 $\mu\text{g}/0,4$ μl -es dózisban) csökkentette a lokomotoros aktivitást [213]. A D2-agonista quinpirol 1 $\mu\text{g}/0,4$ μl -es dózisban (érdekes módon csak a teszt során) növelte az állatok által megtett utat CPP paradigmában [213], nagyobb dózisban viszont csökkentette azt CPP paradigmában [213], illetve OPF tesztben is [273]. A fentiek alapján felmerül, hogy az egyes DA-receptorok aktivációjának, illetve inaktivációjának hatása a VP-ban dózistól és/vagy alrégiótól függően akár ellentétes lehet. A jelen kísérletek során a sulpirid kezelés hatására a megtett út csökken, függetlenül attól, hogy a sulpiridkezelés után az állatok kaptak-e NT-t is. Ez hypomotilitásra utal, amely azonban nem annak következménye, hogy az állat a kezelőkvadránst preferálja, vagy elkerüli, hiszen a kezelőkvadránsban töltött idő nem változik a habituáció során mérthez képest, valamint a hypomotilitás a

kezelőkvadránsban, valamint a többi kvadránsban is egyaránt kimutatható (1. melléklet). Emellett a hypomotilitás sem befolyásolja azt, hogy az állatok mennyi időt töltenek az egyes kvadránsokban.

Kísérleteink során háromszor is kimutattuk a NT helypreferenciát okozó, illetve szorongásoldó hatását. Figyelemre méltó, hogy a 100 ng NT-nel kezelt állatok eredményeinek átlagai mindhárom CPP teszt során hasonlóak, függetlenül attól, hogy ezek a kísérletek különböző állatcsoportokon, különböző időpontokban (bár standardizált körülmények között) történtek. A három EPM teszt során szintén jól összevethetők egymással az egyes kísérletek kontrollcsoportjainak, illetve az egyes kísérletek NT-nel kezelt csoportjainak átlagai is. A sulpirid előkezelés segítségével igazoltuk, hogy a VP-ban a NTS1-receptorok jutalmazó, illetve szorongásoldó hatása is a D2 DA-receptorokkal interakcióban valósul meg. Érdekes kérdés azonban ezen interakció jellege. A D2 DA-receptorok működése mindkét paradigmában szükséges feltétele a NT hatásának, hiszen a sulpirid előkezelés kivédi a NT hatásait, viszont a D2 DA-receptorok aktiválása (legalábbis a CPP tesztben) önmagában nem elegendő a hatás kialakításához [213]. Ráadásul, mivel a VP NT-receptorai posztszinaptikusan helyezkednek el [19, 51, 245], nem pedig a DA-erg axonterminálisokon, így a NT direkt nem modulálhatja a DA-erg bemeneti neuronok működését (habár a posztszinaptikus DA- és NT-receptorok közti funkcionális interakció szóba jöhet). Igen valószínű, hogy a NT hatásmechanizmusában a VP-ban a D2-receptorokon kívül további mechanizmusok is szerepet játszanak, ennek a hatásnak azonban feltétele az endogén DA-aktivitás.

A D2 DA-receptoroknak valószínűleg inkább a memóriakonzolidációban van szerepe [213], így a D2 DA-receptorok blokkolása esetén a NT nem tud helypreferenciát kialakítani, mivel a memóriakonzolidáció károsodott. Ezt a feltételezést támogatja, hogy a VP-nak kulcsszerepe van a kokain indukálta kondicionált helypreferencia kialakulásában [188, 193], viszont a kondicionálás utáni VP-laesio nem szünteti meg a már kialakult helypreferenciát [193]. Ezzel azonban nem magyarázhatjuk, hogy a D2 DA-receptorok blokádja miért szünteti meg a NT akut anxiolitikus hatását is (hiszen ott memóriakomponensről nem beszélhetünk). Szintén a fenti elmélet ellen szól, hogy a memóriakonzolidációnak

a sulpirid mikroinjekciók ellenére bizonyos mértékig megtartottnak kell lennie, különben nem alakulhatna ki a CPP teszt során kondicionált droghatás. Alternatív magyarázat lehet a sulpirid anxiogén, esetleg szedatív hatása. A sulpirid esetleges akut anxiogén hatásával magyarázható a lokomotoros aktivitás hosszú távú motoros deficit nélküli csökkenése, valamint a helypreferencia kialakulásának hiánya is. A fentieket az is támogatja, hogy a sulpiriddel kezelt állatok ha nem is szignifikánsan, de kevesebb időt töltenek az EPM teszt során a nyitott karok végein, mint a többi csoport.

5.8 Eredményeink lehetséges klinikai relevanciája

Jelen kísérleteink során igazoltuk a NT direkt jutalmazó-megerősítő, valamint anxiolitikus hatását a VP-ban. Igazoltuk továbbá, hogy a D2-dopaminreceptorok aktivitása mindkét hatás létrejöttének szükséges feltétele.

Eredményeink jól illeszkednek a korábbi kutatásokhoz, amelyek a VP-ban [16], illetve más agyterületeken is kimutatták a NT jutalmazásban, illetve drogaddikcióban játszott szerepét [8]. Eredményeink újabb információkat nyújtanak a NT-erg transzmisszió jutalmazási és megerősítési folyamatokban nyújtott szerepéről, így a későbbiekben hozzájárulhatnak a NT-erg transzmisszió manipulációjának a drogaddikciós folyamatok terápiájában való felhasználáshoz szükséges ismeretekhez is.

A szorongásos zavarok prevalenciája igen magas a modern társadalmakban, emiatt kezelésük kulcsfontosságú. Mivel a NT már több agyterületen és szisztémásan alkalmazva is szorongásoldó hatásúnak bizonyult [5, 7, 110], valamint jelen kísérleteinkben a VP-ban is sikeresen demonstráltuk a NT anxiolitikus hatását, a jövőben a NT-erg transzmisszió befolyásolása ígéretes lehetőség lehet a szorongásos zavarok kezelésében is.

6. Összefoglalás

A célkitűzések során feltett kérdésekre az alábbi válaszokat kaptuk:

1. A NT nem befolyásolja a lokomotoros aktivitást.
2. A VP-ba injektált NT 100 ng-os dózisban jutalmazó hatásának bizonyult CPP tesztben.
3. A NT jutalmazó hatása NTS1-receptorokon valósul meg, mivel NTS1-specifikus antagonistá SR 48692-vel e hatás kivédhető.
4. A VP-ba injektált NT 100 ng-os dózisban anxiolitikus hatású.
5. A NT anxiolitikus hatása is NTS1-receptorokon valósul meg, mivel NTS1-specifikus antagonistá SR 48692-vel ez a hatás is kivédhető.
6. A D2 DA-receptorok aktivitása a NT jutalmazó, valamint anxiolitikus hatásának is szükséges feltétele, mivel D2 DA-receptor antagonistá sulpiriddel mindkét hatás kivédhető.

Mivel a memóriakonzolidációs folyamatokban a VP D1 DA-receptorainak szerepe is ismert [212, 213], a jövőben szeretnénk megvizsgálni a VP D1-receptorainak hatását is a NT jutalmazó, illetve anxiolitikus hatására.

További céljaink között szerepel a VP NTS1-receptorainak esetleges más magatartási folyamatokban (pl. térbeli tanulás, büntetéses tanulás) betöltött szerepének, valamint a VP-ban alig kimutatható mennyiségben megtalálható NTS2-receptorok magatartási hatásainak vizsgálata is.

7. Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, **Prof. Dr. Lénárd László** akadémikusnak, aki lehetővé tette, hogy PhD-hallgatóként kutatócsoportjához csatlakozhassak. Holisztikus gondolkodásával olyan szemléletet adott, amely nagy mértékben elősegítette tudományos munkámat. A témaválasztástól a módszertan elsajátításán át, az eredmények értékelése és megvitatása során, valamint a cikkek megírásában minden szakmai segítséget megadott, idejét sosem sajnálva.

Köszönettel tartozom **Prof. Dr. Karádi Zoltánnak** a PTE ÁOK Élettani Intézet igazgatójának a cikkek és a disszertáció megírása során nyújtott segítségével, hasznos szakmai tanácsaiért, támogatásáért és azért, hogy biztosította a munkámhoz a biztos hátteret.

Külön köszönet illeti barátomat és közvetlen munkatársamat **Dr. Péczely Lászlót**, a kísérletek megtervezésében, szakmai kiértékelésében, valamint az eredmények megvitatásában nyújtott nélkülözhetetlen segítségével.

Köszönettel tartozom továbbá **Dr. László Kristófnak**, **Dr. Gálosi Ritának**, **Kállai Veronikának**, **Dr. Kertes Erikának**, **Dr. Kovács Anitának** és **Dr. Zagoracz Olgának** a kísérletek során nyújtott segítségükért és az értékes szakmai vitákért, tanácsaikért.

Köszönetet szeretnék mondani **Berente Eszternek**, **Dr. Gubik Ágnesnek**, **Dr. Szabó Ádámnak**, **Dr. Jelinek Dánielnek**, **Dr. Hollósi Tibornak**, **György Eszternek** és **Dusa Daniellának** a kísérletek kivitelezésében nyújtott segítségükért.

Végezetül külön köszönetet szeretnék mondani **Károly Enikőnek**, a kísérletek kivitelezésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségével, valamint **Korona Erzsébetnek** a szövettani feldolgozás, illetve a kísérletek kivitelezésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségével.

Köszönöm továbbá az **Intézet többi munkatársának** és **családomnak**, hogy támogatásukkal és segítségükkel létrejöhett ez az értekezés.

8. Rövidítésjegyzék

6-OH-DA: 6-hidroxi-dopamin

AMPA: alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-izoxazol-4-propionát

ANOVA: varianciaanalízis (analysis of variance)

BLA: basolateralis amygdala

CCK: cholecystokinin

CPP: kondicionált helypreferencia

DA: dopamin

DAMGO: [D-Ala², N-MePhe⁴, Gly-ol]-enkefalin

EPM: emelt keresztpalló (elevated plus maze)

GABA: gamma-amino-vajsav

i.p. : intraperitonealis

i.v.: intravénás

K_d: kötési állandó (egyensúlyi állandó)

MAPK: mitogénaktivált proteinkináz

NAC: nucleus accumbens

NFκB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NMDA: N-metil-D-aszpartát

NT: neurotenzin

NT(8-13): NT-fragmentum (8-13-as aminosavak)

NT(1-11): NT-fragmentum (1-11-es aminosavak)

NTS1, NTS2, NTS3: NT-receptor 1, 2, illetve 3

OPF: open field

PBS: foszfát-pufferes sóoldat

PFC: praefrontalis kéreg

PPI: prepulse-gátlás (prepulse-inhibíció)

SEM: standard hiba (standard error of the mean)

ST: szerotonin

ttkg: testtömeg-kilogramm

veh1: a NT vivőanyaga, részletesen ld. 3.3. fejezet

veh2: az SR 48692 vivőanyaga, részletesen ld. 3.3. fejezet

veh3: a sulpirid vivőanyaga, részletesen ld. 3.3. fejezet

VP: ventralis pallidum

VPvm: ventromedialis ventralis pallidum

VPdl: dorsolateralis ventralis pallidum

MTA: ventralis tegmentalis area

9. Publikációs jegyzék

A teljes publikációs lista a következő címen megtalálható:

<https://vm.mtmt.hu/search/slist.php?lang=0&AuthorID=10020537>

9.1. A disszertáció témájához kapcsolódó publikációk

Ollmann T, Péczely L, László K, Kovács A, Gálosi R, Berente E, Karádi Z, Lénárd L. Positive reinforcing effect of neurotensin microinjection into the ventral pallidum in conditioned place preference test. *Behavioural Brain Research*. 2015;278:470-5. [IF: 3.028]

Ollmann T, Péczely L, László K, Kovács A, Gálosi R, Kertes E, Kállai V, Zagoracz O, Karádi Z, Lénárd L. Anxiolytic effect of neurotensin microinjection into the ventral pallidum. *Behavioural Brain Research*. 2015;294:208-14. [IF: 3.028]

9.2. Egyéb impaktfaktoros publikációk

László K, Tóth K, Kertes E, Péczely L, **Ollmann T**, Lénárd L. Effects of neurotensin in amygdaloid spatial learning mechanisms. *Behavioural Brain Research*. 2010;210:280-3. [IF: 3.327]

László K, Tóth K, Kertes E, Péczely L, **Ollmann T**, Madarassy-Szűcs A, Lénárd L. The role of neurotensin in passive avoidance learning in the rat central nucleus of amygdala. *Behavioural Brain Research*. 2012;226:597-600. [IF: 3.327]

Kovács A, László K, Gálosi R, Tóth K, **Ollmann T**, Péczely L, Lénárd L. Microinjection of RFRP-1 in the central nucleus of amygdala decreases food intake in the rat. *Brain Research Bulletin*. 2012;88:589-95. [IF: 2.935]

Kovács A, László K, Gálosi R, **Ollmann T**, Péczely L, Zagoracz O, Bencze N, Lénárd L. Intraamygdaloid microinjection of RFamide-related peptide-3 decreases food intake in rats. *Brain Research Bulletin*. 2014;107:61-8. [IF: 2.974]

Péczely L, **Ollmann T**, László K, Kovács A, Gálosi R, Szabó Á, Karádi Z, Lénárd L. Role of D1 dopamine receptors of the ventral pallidum in inhibitory avoidance learning. *Behavioural Brain Research*. 2014;270:131-6. [IF: 3.391]

Péczely L, **Ollmann T**, László K, Kovács A, Gálosi R, Szabó Á, Karádi Z, Lénárd L. Effects of ventral pallidal D1 dopamine receptor activation on memory consolidation in morris water maze test. *Behavioural Brain Research*. 2014;274:211-8. [IF: 3.391]

Lénárd L, Kovács A, **Ollmann T**, Péczely L, Zagoracz O, Gálosi R, László K. Positive reinforcing effects of RFamide-related peptide-1 in the rat central nucleus of amygdala. *Behavioural Brain Research*. 2014;275:101-6. [IF: 3.391]

Zagoracz O, Kovács A, László K, **Ollmann T**, Péczely L, Lénárd L. Effects of direct QRFP-26 administration into the medial hypothalamic area on food intake in rats. *Brain Research Bulletin*. 2015;118:58-64. [IF: 2.718]

László K, Kovács A, Zagoracz O, **Ollmann T**, Péczely L, Kertes E, Lacy DG, Lénárd L. Positive reinforcing effect of oxytocin microinjection in the rat central nucleus of amygdala. *Behavioural Brain Research*. 2016;296:279-85. [IF: 3.028]

9.3. Egyéb publikációk és citálható absztraktok

Ollmann T, Kovács K:

Pacemaker ingerlés szerepe a kardiális disszinkroniában és reszinkronizációban. In: Rab V (szerk). VI. Országos Interdiszciplinális Grastyán Konferencia tanulmánykötete, Pécs, 2009. pp. 163-169.

László K, Tenk J, Tóth K, Kertes E, **Ollmann T**, Péczely L, Lénárd L: The role of intra-amygdaloid neurotensin receptor 1 and dopamine D2 receptor in spatial learning mechanism. *Acta Physiologica Hungarica*, 97(4): p. 454, 2010. Konferencia helye, ideje: Szeged, 2010. június 16-18. (Magyar Élettani Társaság LXXIV. Vándorgyűlése)

László K, Tóth K, Kertes E, Péczely L, **Ollmann T**, Lénárd L: The role of intraamygdaloid neurotensin receptor1 in Morris water maze paradigm. *Frontiers in Neuroscience. Conference Abstract: IBRO International Workshop 2010*. P6-21. Konferencia helye, ideje: Pécs, 2010. január 21-23. (IBRO International Workshop)

Péczely L, **Ollmann T**, László K, Oláh-Várady K, Lénárd L: Role of D1 dopaminergic receptors in the ventral pallidum in passive avoidance learning. *Frontiers in Neuroscience. Conference Abstract: IBRO International Workshop 2010*. P6-25. Konferencia helye, ideje: Pécs, 2010. január 21-23. (IBRO International Workshop)

Ollmann T, Péczely L, László K, Kovács A, Lénárd L: Role of neurotensin injected into the ventral pallidum in open field and in conditioned place preference test. *Frontiers in Neuroscience*. P6-24. Konferencia helye, ideje: Budapest, 2011. január 22-24. (13th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society)

László K, Madarassy-Sz. A, Kiss Á, Tóth K, **Ollmann T**, Péczely L, Kertes E, Lénárd L:
The role of neurotensin and dopamine interaction in conditioned place preference. 13th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society. *Frontiers in Neuroscience*. P.6-6.
Konferencia helye, ideje: Budapest, 2011. január 22-24. (13th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society)

Kovács A, Tóth K, László K, Gálosi R, **Ollmann T**, Lénárd L:
Effects of intraamygdaloid microinjections of RFRP-1 on liquid food intake of rats. *Frontiers in Neuroscience*. 6-12.
Konferencia helye, ideje: Budapest, 2011. január 22-24. (13th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society)

Kovács A, Tóth K, László K, Gálosi R, **Ollmann T**, Lénárd L:
Effects of intraamygdaloid microinjections of RFRP-3 on liquid food intake of rats. *Acta Physiologica*, 202(Suppl 684) pp. 59-60.
Konferencia helye, ideje: Pécs, 2011. június 08-11. (Magyar Élettani Társaság LXXV. Vándorgyűlése)

Péczely L, Szabó Á, **Ollmann T**, László K, Kovács A, Lénárd L:
The role of D2 dopamine receptors of the ventral pallidum and nucleus accumbens in passive avoidance learning mechanisms. *Acta Physiologica* 202:(Suppl684) p. 97.
Konferencia helye, ideje: Pécs, 2011. június 08-11. (Magyar Élettani Társaság LXXV. Vándorgyűlése)

Ollmann T, Péczely L, László K, Kovács A, Lénárd L:
Effects of neurotensin and neurotensin receptor conditioned place preference test. *Acta Physiologica*, 202(Suppl 684): p. 89, P63, 2011.
Konferencia helye, ideje: Pécs, 2011. június 08-11. (Magyar Élettani Társaság LXXV. Vándorgyűlése)

László K, Madarassy-Sz A, Tóth K, **Ollmann T**, Péczely L, Kertes E, Lénárd L:
The role of intraamygdaloid neurotensin in conditioned place preference test and in elevated plus maze test. *Acta Physiologica*, 202(Suppl 684): pp. 68-69, P53, 2011.
Konferencia helye, ideje: Pécs, 2011. június 08-11. (Magyar Élettani Társaság LXXV. Vándorgyűlése)

László K, Madarassy-Szücs A, Kupó P, Oroszlány A, Tóth K, **Ollmann T**, Péczely L, Kertes E, Lénárd L:
The role of neurotensin and dopamine interaction in passive avoidance learning mechanisms. *Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience* 65:(Suppl1) pp. 40-41.
Konferencia helye, ideje: Szeged, 2012. január 19-21. (IBRO International Workshop 2012)

Kovács A, László K, **Ollmann T**, Péczely L, Zhizhina O, Lénárd L:
Intraamygdaloid RFRP-3 results in food intake decrease in rats. *Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience* 65:(Suppl1) p. 38.
Konferencia helye, ideje: Szeged, 2012. január19-21. (IBRO International Workshop 2012)

László K, Kovács A, Lacy GD, **Ollmann T**, Péczely L, Kertes E, Karádi Z, Lénárd L:
The role of intraamygdaloid oxytocin in reinforcing mechanisms
Acta Physiologica, 211:(697) pp. 147-148. (2014). Joint meeting of the Federation of European Physiological Societies (FEPS) and the Hungarian Physiological Society.
Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország: 2014.08.27 -2014.08.30.

Kovács A, László K, **Ollmann T**, Péczely L, Zagorác O, Gálosi R, Bencze N, Lénárd L:
Effects of intraamygdaloid microinjections of RFRP-1 on anxiety and positive reinforcement
Acta Physiologica, 211:(697) p. 142. (2014). Joint meeting of the Federation of European Physiological Societies (FEPS) and the Hungarian Physiological Society. Budapest, Magyarország: 2014.08.27 -2014.08.30.
Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország: 2014.08.27 -2014.08.30

Lénárd L, Zagoracz O, László K, **Ollmann T**, Péczely L, Gálosi R, Kovács A
Effects of intraamygdaloid microinjections of RFamide-related peptides (RFRPs) on food intake in rats.
Obesitologia Hungarica, 14:(Suppl2) p. 44. (2015)
5th Central European Congress on Obesity.
Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország: 2015.10.01 -2015.10.03.

Kovács A, Zagoracz O, László K, **Ollmann T**, Péczely L, Gálosi R, Lénárd L
Learning related effects of satiety inducing RFamide-related peptides (RFRPs) in the amygdaloid body of rats.
Obesitologia Hungarica, 14:(Suppl2) p. 44. (2015)
5th Central European Congress on Obesity.
Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország: 2015.10.01 -2015.10.03.

9.4. Előadások és konferenciaabsztraktok

Kovács K, **Ollmann T**:
A disszinkronia szívlutrahangos vizsgálata pacemaker-kezelt betegeknél.
VI. Országos Interdiszciplinális Grastyán Konferencia absztrakgyűjteménye, 2008.
p. 33.
Konferencia helye, ideje: Pécs, 2008. március 26-28.

Ollmann T, Kovács K:

Pacemaker ingerlés szerepe a kardiális disszinkroniában és reszinkronizációban.
VI. Országos Interdiszciplinális Grastyán Konferencia absztrakgyűjteménye, 2008.
p. 43.

Konferencia helye, ideje: Pécs, 2008. március 26-28.

Kovács K, **Ollmann T**:

Disszinkronia echokardiográfiás vizsgálata.

PTE-ÁOK TDK Konferencia absztrakgyűjteménye, 2008. p. 21.

Konferencia helye, ideje: Pécs, 2008. április 3-5.

Ollmann T, Kovács K:

Biventricularis pacemakerrel rendelkező betegek echokardiográfiás követése.

PTE-ÁOK TDK Konferencia absztrakgyűjteménye, 2008. p. 26.

Konferencia helye, ideje: Pécs, 2008. április 3-5.

Ollmann T, Péczely L, László K:

The role of D1 and D2 dopaminergic receptors of the ventral pallidum in spatial learning.

VII. Országos Interdiszciplinális Grastyán Konferencia absztrakgyűjteménye,
2009. p. 77.

Konferencia helye, ideje: Pécs, 2009. március 23-25.

Ollmann T, Péczely L:

Role of D1 dopaminergic receptors in the ventral pallidum in learning and memory processes. Nemzetközi Tudományos Konferencia absztrakgyűjteménye, Izsevszk, Udmurt Köztársaság, 2009. pp. 328-329.

Konferencia helye, ideje: Izsevszk, Udmurt Köztársaság, 2009. április 20-23.

Ollmann T, Berente E, Szabó Á, Gubik Á, Péczely L, László K, Kovács A, Lénárd L:

A ventralis pallidum neurotenzin 1 receptorainak szerepe a pozitív megerősítési folyamatokban. Magyar Anatómus Társaság, a Magyar Biofizikai Társaság, a Magyar Élettani Társaság, és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Vándorgyűlése, Debrecen, p. 162, 2012.

Konferencia helye, ideje: Debrecen, 2012. június 10-13. (FAMÉ)

László K, Madarassy-Szűcs A, Tóth K, **Ollmann T**, Péczely L, Kertes E, Lénárd L:

Intraamygdaloid neurotenzin-1 receptor és dopamin D1 receptor szerepe megerősítési folyamatok szabályozásában. Magyar Anatómus Társaság, a Magyar Biofizikai Társaság, a Magyar Élettani Társaság, és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Vándorgyűlése, Debrecen, p. 137, 2012.

Konferencia helye, ideje: Debrecen, 2012. június 10-13. (FAMÉ)

Kovács A, László K, Bencze N, Zhizhina O, **Ollmann T**, Péczely L, Lénárd L
Az amygdala centrális magjába injektált RFRP-1 hatása helypreferencia tesztben és emelt keresztpalló tesztben. A Magyar Élettani Társaság, a Magyar Anatómusok Társasága, a Magyar Biofizikai Társaság és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Kongresszusa: Absztraktfüzet. p. 132.

Konferencia helye, ideje: Debrecen, 2012. június 10-13. (FAMÉ)

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

Konferencia helye, ideje: Barcelona, Spanyolország, 2012. június 14-18. (8th FENS Forum of Neuroscience)

Ollmann T, Szabó Á, Berente E, Péczely L, László K, Kovács A, Lénárd L:
Neurotensin injected into the ventral pallidum results in conditioned place preference. 8th FENS Forum of Neuroscience, Barcelona, p. 518, 2012.

Konferencia helye, ideje: Barcelona, Spanyolország, 2012. június 14-18. (8th FENS Forum of Neuroscience)

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

Konferencia helye, ideje: Barcelona, Spanyolország, 2012. június 14-18. (8th FENS Forum of Neuroscience)

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

Konferencia helye, ideje: Barcelona, Spanyolország, 2012. június 14-18. (8th FENS Forum of Neuroscience)

Borbély É, Hajna Zs, Nabi L, Tékus V, László K, **Ollmann T**, Karádi Z, Lénárd L, Quinn JP, Berger A, Paige CJ, Keeble J, Szolcsányi J, Pintér E, Helyes Zs
Role of hemokinin-1 and NK1 receptors in anxiety, stress and depression-like behaviour in mice.

14th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society.

Konferencia helye, ideje: Budapest, 2013. Január 17-19.

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

14th Meeting of the Hungarian Neuroscience Society.

Konferencia helye, ideje: Budapest, 2013. Január 17-19.

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

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

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

Kovács A, László K, Zagoracz O, Bencze N, **Ollmann T**, Péczely L, Lénárd L: Intraamygdaloid microinjection of RFRP-1 influences passive avoidance learning. A Magyar Élettani, Farmakológiai és Mikrocirkulációs Társaságok 2013. évi közös Tudományos Kongresszusa. Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország, 2013. június 05-08.

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

Ollmann T, Berente E, Péczely L, László K, Kovács A, Gálosi R, Karádi Z, Lénárd L: Effects of neurotensin microinjection in the ventral pallidum on anxiety. IBRO Workshop. Konferencia helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2014.01.16-2014.01.17. Paper P87.

Péczely L, Szabó Á, **Ollmann T**, László K, Kovács A, Gálosi R, Karádi Z, Lénárd L: The role of D2 dopamine receptors of the ventral pallidum in motivational and learning processes. IBRO Workshop. Konferencia helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2014.01.16-2014.01.17. Paper P88.

Kovács A, László K, Zagoracz O, **Ollmann T**, Péczely L, Lénárd L: Effects of intraamygdaloid microinjections of RFRP peptides on passive avoidance learning in rats. IBRO Workshop. Konferencia helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2014.01.16-2014.01.17. Paper P81.

Kállai V, Gálosi R, Tóth A, Petykó Z, **Ollmann T**, Péczely L, Kovács A, Kállai J, Szabó I, Lénárd L:

The MAM-E17 rat model of schizophrenia: Behavioral examinations. IBRO Workshop. Konferencia helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2014.01.16-2014.01.17. Paper P77.

Ollmann T, Péczely L, László K, Kállai V, Kovács A, Lénárd L:

A ventralis pallidum neurotensin-1-receptorainak szerepe a pozitív megerősítésben és a szorongásban

III. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia absztraktfüzet, p. 17

Konferencia helye, ideje: Pécs, 2014. április 15-17.

Péczely L, **Ollmann T**, László K, Kállai V, Kovács A, Lénárd L:

A ventralis pallidum D2 dopamin receptorainak szerepe a memóriakonzolidációban

III. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia absztraktfüzet, p. 18

Konferencia helye, ideje: Pécs, 2014. április 15-17.

Kovács A, László K, **Ollmann T**, Péczely L, Zagoracz O, Gálosi R, Bencze N, Lénárd L:

Effects of RFRP-3 administration into the central amygdala on food intake in rats.

III. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia absztraktfüzet, p. 236

Konferencia helye, ideje: Pécs, 2014. április 15-17.

Kállai V, Gálosi R, Tóth A, Petykó Z, **Ollmann T**, Péczely L, Kovács A, Karádi Z, Kállai J, Szabó I, Lénárd L:

Magatartási vizsgálatok MAM-E17 skizofrén állatmodellben

III. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia absztraktfüzet, p. 249

Konferencia helye, ideje: Pécs, 2014. április 15-17.

Ollmann T:

A neurotensin pozitív megerősítésre és a szorongásra gyakorolt hatásainak vizsgálata a ventralis pallidumban

Pécsi Tudományegyetem Idegtudományi Centrum és Szentágotthai János

Kutatóközpont PhD és TDK konferencia

Konferencia helye, ideje: Pécs, 2014. november 13-14.

László K, Kovács A, Csaba G, Lacy GD, **Ollmann T**, Péczely L, Kertes E, Karádi Z, Lénárd L

The role of oxytocin in positive reinforcement in the rat central nucleus of amygdala.

In: XV. Biannual Conference of the Hungarian Neuroscience Society Hungarian Academy of Sciences.

Konferencia helye, ideje: Budapest, Magyarország, 2015.01.22-2015.01.23.p. 65.

Kovács A, László K, **Ollmann T**, Péczely L, Zagorác O, Gálosi R, Lénárd L:
Effects of RFRP peptides on anxiety and passive avoidance learning in the
amygdala. A Magyar Élettani Társaság 79. Vándorgyűlése
Konferencia helye, ideje: Szeged, 2015. Május 27-30. Előadás összefoglalók,
P2.16, 71. O., 2015.

10. Irodalomjegyzék

- [1] Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 2001;24:97-129.
- [2] Durant C, Christmas D, Nutt D. The pharmacology of anxiety. *Curr Top Behav Neurosci*. 2010;2:303-30.
- [3] Glimcher PW, Margolin DH, Giovino AA, Hoebel BG. Neurotensin: a new 'reward peptide'. *Brain Res*. 1984;291:119-24.
- [4] Geisler S, Béroud A, Zahm DS, Rostène W. Brain neurotensin, psychostimulants, and stress--emphasis on neuroanatomical substrates. *Peptides*. 2006;27:2364-84.
- [5] Shilling PD, Feifel D. The neurotensin-1 receptor agonist PD149163 blocks fear-potentiated startle. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;90:748-52.
- [6] Hou IC, Suzuki C, Kanegawa N, Oda A, Yamada A, Yoshikawa M, Yamada D, Sekiguchi M, Wada E, Wada K, Ohinata K. beta-Lactotensin derived from bovine beta-lactoglobulin exhibits anxiolytic-like activity as an agonist for neurotensin NTS(2) receptor via activation of dopamine D(1) receptor in mice. *J Neurochem*. 2011;119:785-90.
- [7] Prus AJ, Hillhouse TM, LaCrosse AL. Acute, but not repeated, administration of the neurotensin NTS1 receptor agonist PD149163 decreases conditioned footshock-induced ultrasonic vocalizations in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;49:78-84.
- [8] Ferraro L, Tiozzo Fasiolo L, Beggiato S, Borelli AC, Pomierny-Chamiolo L, Frankowska M, Antonelli T, Tomasini MC, Fuxe K, Filip M. Neurotensin: A role in substance use disorder? *J Psychopharmacol*. 2016;30:112-27.
- [9] Nemeroff CB, Luttinger D, Hernandez DE, Mailman RB, Mason GA, Davis SD, Widerlov E, Frye GD, Kilts CA, Beaumont K, Breese GR, Prange AJ, Jr. Interactions of neurotensin with brain dopamine systems: biochemical and behavioral studies. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983;225:337-45.
- [10] Kitabgi P. Neurotensin modulates dopamine neurotransmission at several levels along brain dopaminergic pathways. *Neurochem Int*. 1989;14:111-9.
- [11] Tanganelli S, O'Connor WT, Ferraro L, Bianchi C, Beani L, Ungerstedt U, Fuxe K. Facilitation of GABA release by neurotensin is associated with a reduction of dopamine release in rat nucleus accumbens. *Neuroscience*. 1994;60:649-57.

- [12] Lambert PD, Gross R, Nemeroff CB, Kilts CD. Anatomy and mechanisms of neurotensin-dopamine interactions in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;757:377-89.
- [13] Binder EB, Kinkead B, Owens MJ, Nemeroff CB. Neurotensin and dopamine interactions. *Pharmacol Rev.* 2001;53:453-86.
- [14] St-Gelais F, Jomphe C, Trudeau LE. The role of neurotensin in central nervous system pathophysiology: what is the evidence? *J Psychiatry Neurosci.* 2006;31:229-45.
- [15] Ferraro L, Tomasini MC, Fuxe K, Agnati LF, Mazza R, Tanganelli S, Antonelli T. Mesolimbic dopamine and cortico-accumbens glutamate afferents as major targets for the regulation of the ventral striato-pallidal GABA pathways by neurotensin peptides. *Brain Res Rev.* 2007;55:144-54.
- [16] Torregrossa MM, Kalivas PW. Neurotensin in the ventral pallidum increases extracellular gamma-aminobutyric acid and differentially affects cue- and cocaine-primed reinstatement. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;325:556-66.
- [17] Ferraro L, Tomasini MC, Mazza R, Fuxe K, Fournier J, Tanganelli S, Antonelli T. Neurotensin receptors as modulators of glutamatergic transmission. *Brain Res Rev.* 2008;58:365-73.
- [18] Drumheller AD, Gagné MA, St-Pierre S, Jolicoeur FB. Effects of neurotensin on regional brain concentrations of dopamine, serotonin and their main metabolites. *Neuropeptides.* 1990;15:169-78.
- [19] Zahm DS, Heimer L. Ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat: I. Neurochemical compartmentation as reflected by the distributions of neurotensin and substance P immunoreactivity. *J Comp Neurol.* 1988;272:516-35.
- [20] Zahm DS. The ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat--II. Compartmentation of ventral pallidal efferents. *Neuroscience.* 1989;30:33-50.
- [21] Mogenson GJ, Yang CR. The contribution of basal forebrain to limbic-motor integration and the mediation of motivation to action. *Adv Exp Med Biol.* 1991;295:267-90.
- [22] Kretschmer BD. Functional aspects of the ventral pallidum. *Amino acids.* 2000;19:201-10.
- [23] Smith KS, Tindell AJ, Aldridge JW, Berridge KC. Ventral pallidum roles in reward and motivation. *Behav Brain Res.* 2009;196:155-67.

- [24] Root DH, Melendez RI, Záborszky L, Napier TC. The ventral pallidum: Subregion-specific functional anatomy and roles in motivated behaviors. *Prog Neurobiol.* 2015;130:29-70.
- [25] Nikolaus S, Huston JP, Hasenöhr R. Anxiolytic-like effects in rats produced by ventral pallidal injection of both N- and C-terminal fragments of substance P. *Neurosci Lett.* 2000;283:37-40.
- [26] Chang CH, Grace AA. Amygdala-ventral pallidum pathway decreases dopamine activity after chronic mild stress in rats. *Biol Psychiatry.* 2014;76:223-30.
- [27] Smith Y, Kieval JZ. Anatomy of the dopamine system in the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 2000;23:S28-33.
- [28] Grastyán E. Orientáció és megerősítés. Budapest: MTA doktori értekezés; 1973.
- [29] Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci.* 1992;13:177-84.
- [30] Adinoff B. Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv Rev Psychiatry.* 2004;12:305-20.
- [31] Bhattacharya R, Shen C, Sambamoorthi U. Excess risk of chronic physical conditions associated with depression and anxiety. *BMC psychiatry.* 2014;14:10.
- [32] Duval ER, Javanbakht A, Liberzon I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Therapeutics and clinical risk management.* 2015;11:115-26.
- [33] Milad MR, Rauch SL. The role of the orbitofrontal cortex in anxiety disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1121:546-61.
- [34] Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in cognitive sciences.* 2011;15:85-93.
- [35] Radke AK, Gewirtz JC. Increased dopamine receptor activity in the nucleus accumbens shell ameliorates anxiety during drug withdrawal. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37:2405-15.
- [36] Mahler SV, Vazey EM, Beckley JT, Keistler CR, McGlinchey EM, Kaufling J, Wilson SP, Deisseroth K, Woodward JJ, Aston-Jones G. Designer receptors show role for ventral pallidum input to ventral tegmental area in cocaine seeking. *Nat Neurosci.* 2014;17:577-85.
- [37] Lydiard RB. The role of GABA in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 3:21-7.

- [38] Cortese BM, Phan KL. The role of glutamate in anxiety and related disorders. *CNS Spectr*. 2005;10:820-30.
- [39] D'Souza MS. Glutamatergic transmission in drug reward: implications for drug addiction. *Front Neurosci*. 2015;9:404.
- [40] Wise RA, Rompré PP. Brain dopamine and reward. *Annual review of psychology*. 1989;40:191-225.
- [41] Golembiowska K. Ipsapirone, a new anxiolytic drug, stimulates catecholamine turnover in various regions of the rat brain. *Pol J Pharmacol Pharm*. 1990;42:143-50.
- [42] LaBuda CJ, Fuchs PN. Catecholamine depletion by reserpine blocks the anxiolytic actions of ethanol in the rat. *Alcohol*. 2002;26:55-9.
- [43] Chee SS, Menard JL. The histaminergic H1, H2, and H3 receptors of the lateral septum differentially mediate the anxiolytic-like effects of histamine on rats' defensive behaviors in the elevated plus maze and novelty-induced suppression of feeding paradigm. *Physiol Behav*. 2013;116-117:66-74.
- [44] Nikolaus S, Huston JP, Hasenöhr RU. Reinforcing effects of neurokinin substance P in the ventral pallidum: mediation by the tachykinin NK1 receptor. *Eur J Pharmacol*. 1999;370:93-9.
- [45] Hasenöhr RU, Souza-Silva MA, Nikolaus S, Tomaz C, Brandao ML, Schwarting RK, Huston JP. Substance P and its role in neural mechanisms governing learning, anxiety and functional recovery. *Neuropeptides*. 2000;34:272-80.
- [46] Ebner K, Singewald N. The role of substance P in stress and anxiety responses. *Amino acids*. 2006;31:251-72.
- [47] Brown DR, Miller RJ. Neurotensin. *British Medical Bulletin*. 1982;38:239-46.
- [48] Reinecke M. Neurotensin. Immunohistochemical localization in central and peripheral nervous system and in endocrine cells and its functional role as neurotransmitter and endocrine hormone. *Prog Histochem Cytochem*. 1985;16:1-172.
- [49] Hermans E, Maloteaux JM. Mechanisms of regulation of neurotensin receptors. *Pharmacology & therapeutics*. 1998;79:89-104.
- [50] Vincent JP, Mazella J, Kitabgi P. Neurotensin and neurotensin receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 1999;20:302-9.

- [51] Sarret P, Beaudet A. Chapter VI Neurotensin receptors in the central nervous system. In: Björklund A, Hökfelt T, editors. Handbook of Chemical Neuroanatomy: Elsevier; 2002. p. 323-400.
- [52] Kleczkowska P, Lipkowski AW. Neurotensin and neurotensin receptors: characteristic, structure-activity relationship and pain modulation--a review. *Eur J Pharmacol.* 2013;716:54-60.
- [53] Boules M, Li Z, Smith K, Fredrickson P, Richelson E. Diverse roles of neurotensin agonists in the central nervous system. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:36.
- [54] Carraway R, Leeman SE. The isolation of a new hypotensive peptide, neurotensin, from bovine hypothalami. *J Biol Chem.* 1973;248:6854-61.
- [55] Carraway R, Leeman SE. The amino acid sequence of a hypothalamic peptide, neurotensin. *J Biol Chem.* 1975;250:1907-11.
- [56] Granier C, van Rietschoten J, Kitabgi P, Poustis C, Freychet P. Synthesis and characterization of neurotensin analogues for structure/activity relationship studies. Acetyl-neurotensin-(8--13) is the shortest analogue with full binding and pharmacological activities. *Eur J Biochem.* 1982;124:117-24.
- [57] Keegan KD, Woodruff GN, Pinnock RD. The pharmacology of neurotensin analogues on neurones in the rat substantia nigra, pars compacta in vitro. *Eur J Pharmacol.* 1994;253:131-7.
- [58] Nalivaiko E, Michaud JC, Soubrié P, Le Fur G. Electrophysiological evidence for putative subtypes of neurotensin receptors in guinea-pig mesencephalic dopaminergic neurons. *Neuroscience.* 1998;86:799-811.
- [59] Ferraro L, O'Connor WT, Antonelli T, Fuxe K, Tanganelli S. Differential effects of intrastriatal neurotensin(1-13) and neurotensin(8-13) on striatal dopamine and pallidal GABA release. A dual-probe microdialysis study in the awake rat. *Eur J Neurosci.* 1997;9:1838-46.
- [60] Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Neuromedin N: a novel neurotensin-like peptide identified in porcine spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;122:542-9.
- [61] Araki K, Tachibana S, Uchiyama M, Nakajima T, Yasuhara T. Isolation and structure of a new active peptide "Xenopsin" on the smooth muscle, especially on a strip of fundus from a rat stomach, from the skin of *Xenopus laevis*. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1973;21:2801-4.

- [62] Sures I, Crippa M. Xenopsin: the neurotensin-like octapeptide from *Xenopus* skin at the carboxyl terminus of its precursor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81:380-4.
- [63] Feurle GE, Carraway RE, Rix E, Knauf W. Evidence for the presence of xenopsin-related peptide(s) in the gastric mucosa of mammals. *J Clin Invest*. 1985;76:156-62.
- [64] Carraway RE, Ferris CF. Isolation, biological and chemical characterization, and synthesis of a neurotensin-related hexapeptide from chicken intestine. *J Biol Chem*. 1983;258:2475-9.
- [65] Carraway R, Leeman SE. Characterization of radioimmunoassayable neurotensin in the rat. Its differential distribution in the central nervous system, small intestine, and stomach. *J Biol Chem*. 1976;251:7045-52.
- [66] Manberg PJ, Youngblood WW, Nemeroff CB, Rossor MN, Iversen LL, Prange AJ, Jr., Kizer JS. Regional distribution of neurotensin in human brain. *J Neurochem*. 1982;38:1777-80.
- [67] Andrén PE, Caprioli RM. Determination of extracellular release of neurotensin in discrete rat brain regions utilizing in vivo microdialysis/electrospray mass spectrometry. *Brain Res*. 1999;845:123-9.
- [68] Rokaeus A, Fried G, Lundberg JM. Occurrence, storage and release of neurotensin-like immunoreactivity from the adrenal gland. *Acta physiologica Scandinavica*. 1984;120:373-80.
- [69] Mazella J, Poustis C, Labbe C, Checler F, Kitabgi P, Granier C, van Rietschoten J, Vincent JP. Monoiodo-[Trp¹¹]neurotensin, a highly radioactive ligand of neurotensin receptors. Preparation, biological activity, and binding properties to rat brain synaptic membranes. *J Biol Chem*. 1983;258:3476-81.
- [70] Schotte A, Leysen JE, Laduron PM. Evidence for a displaceable non-specific [³H]neurotensin binding site in rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1986;333:400-5.
- [71] Tanaka K, Masu M, Nakanishi S. Structure and functional expression of the cloned rat neurotensin receptor. *Neuron*. 1990;4:847-54.
- [72] Vita N, Laurent P, Lefort S, Chalon P, Dumont X, Kaghad M, Gully D, Le Fur G, Ferrara P, Caput D. Cloning and expression of a complementary DNA encoding a high affinity human neurotensin receptor. *FEBS Lett*. 1993;317:139-42.
- [73] Chalon P, Vita N, Kaghad M, Guillemot M, Bonnin J, Delpech B, Le Fur G, Ferrara P, Caput D. Molecular cloning of a levocabastine-sensitive neurotensin binding site. *FEBS Lett*. 1996;386:91-4.

- [74] Mazella J, Botto JM, Guillemare E, Coppola T, Sarret P, Vincent JP. Structure, functional expression, and cerebral localization of the levocabastine-sensitive neurotensin/neuromedin N receptor from mouse brain. *J Neurosci*. 1996;16:5613-20.
- [75] Pelaprat D. Interactions between neurotensin receptors and G proteins. *Peptides*. 2006;27:2476-87.
- [76] Vita N, Oury-Donat F, Chalon P, Guillemot M, Kaghad M, Bachy A, Thurneyssen O, Garcia S, Poinot-Chazel C, Casellas P, Keane P, Le Fur G, Maffrand JP, Soubrié P, Caput D, Ferrara P. Neurotensin is an antagonist of the human neurotensin NT2 receptor expressed in Chinese hamster ovary cells. *Eur J Pharmacol*. 1998;360:265-72.
- [77] Sarret P, Gendron L, Kilian P, Nguyen HM, Gallo-Payet N, Payet MD, Beudet A. Pharmacology and functional properties of NTS2 neurotensin receptors in cerebellar granule cells. *J Biol Chem*. 2002;277:36233-43.
- [78] Zsürger N, Mazella J, Vincent JP. Solubilization and purification of a high affinity neurotensin receptor from newborn human brain. *Brain Res*. 1994;639:245-52.
- [79] Mazella J, Zsürger N, Navarro V, Chabry J, Kaghad M, Caput D, Ferrara P, Vita N, Gully D, Maffrand JP, Vincent JP. The 100-kDa neurotensin receptor is gp95/sortilin, a non-G-protein-coupled receptor. *J Biol Chem*. 1998;273:26273-6.
- [80] Petersen CM, Nielsen MS, Nykjaer A, Jacobsen L, Tommerup N, Rasmussen HH, Roigaard H, Gliemann J, Madsen P, Moestrup SK. Molecular identification of a novel candidate sorting receptor purified from human brain by receptor-associated protein affinity chromatography. *J Biol Chem*. 1997;272:3599-605.
- [81] Jacobsen L, Madsen P, Jacobsen C, Nielsen MS, Gliemann J, Petersen CM. Activation and functional characterization of the mosaic receptor SorLA/LR11. *J Biol Chem*. 2001;276:22788-96.
- [82] Cáceda R, Kinkead B, Nemeroff CB. Neurotensin: role in psychiatric and neurological diseases. *Peptides*. 2006;27:2385-404.
- [83] Bérod A, Rostène W. Neurotensin: an endogenous psychostimulant? *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2:93-8.
- [84] Dobner PR, Deutch AY, Fadel J. Neurotensin: dual roles in psychostimulant and antipsychotic drug responses. *Life Sci*. 2003;73:801-11.
- [85] Glimcher PW, Giovino AA, Hoebel BG. Neurotensin self-injection in the ventral tegmental area. *Brain Res*. 1987;403:147-50.

- [86] Rompré PP, Bauco P, Gratton A. Facilitation of brain stimulation reward by mesencephalic injections of neurotensin-(1-13). *Eur J Pharmacol.* 1992;211:295-303.
- [87] Rompré PP, Gratton A. Mesencephalic microinjections of neurotensin-(1-13) and its C-terminal fragment, neurotensin-(8-13), potentiate brain stimulation reward. *Brain Res.* 1993;616:154-62.
- [88] Heidbreder C, Gewiss M, De Mot B, Mertens I, De Witte P. Balance of glutamate and dopamine in the nucleus accumbens modulates self-stimulation behavior after injection of cholecystokinin and neurotensin in the rat brain. *Peptides.* 1992;13:441-9.
- [89] László K, Tóth K, Kertes E, Péczely L, Lénárd L. The role of neurotensin in positive reinforcement in the rat central nucleus of amygdala. *Behav Brain Res.* 2010;208:430-5.
- [90] Singh J, Desiraju T, Raju TR. Effects of microinjections of cholecystokinin and neurotensin into lateral hypothalamus and ventral mesencephalon on intracranial self-stimulation. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997;58:893-8.
- [91] Kalivas PW, Nemeroff CB, Prange AJ, Jr. Increase in spontaneous motor activity following infusion of neurotensin into the ventral tegmental area. *Brain Res.* 1981;229:525-9.
- [92] Kalivas PW, Burgess SK, Nemeroff CB, Prange AJ, Jr. Behavioral and neurochemical effects of neurotensin microinjection into the ventral tegmental area of the rat. *Neuroscience.* 1983;8:495-505.
- [93] Elliott PJ, Nemeroff CB. Repeated neurotensin administration in the ventral tegmental area: effects on baseline and D-amphetamine-induced locomotor activity. *Neurosci Lett.* 1986;68:239-44.
- [94] Kalivas PW. Blockade of neurotensin-induced motor activity by inhibition of protein kinase. *Psychopharmacology (Berl).* 1994;114:175-80.
- [95] Rompré PP. Repeated activation of neurotensin receptors sensitizes to the stimulant effect of amphetamine. *Eur J Pharmacol.* 1997;328:131-4.
- [96] Betancur C, Cabrera R, de Kloet ER, Pelaprat D, Rostène W. Role of endogenous neurotensin in the behavioral and neuroendocrine effects of cocaine. *Neuropsychopharmacology.* 1998;19:322-32.
- [97] Felszeghy K, Espinosa JM, Scarna H, Béroed A, Rostène W, Pelaprat D. Neurotensin receptor antagonist administered during cocaine withdrawal decreases locomotor sensitization and conditioned place preference. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32:2601-10.

- [98] Horger BA, Taylor JR, Elsworth JD, Roth RH. Preexposure to, but not cotreatment with, the neurotensin antagonist SR 48692 delays the development of cocaine sensitization. *Neuropsychopharmacology*. 1994;11:215-22.
- [99] Rompré P, Perron S. Evidence for a role of endogenous neurotensin in the initiation of amphetamine sensitization. *Neuropharmacology*. 2000;39:1880-92.
- [100] Panayi F, Dorso E, Lambas-Senas L, Renaud B, Scarna H, Béroud A. Chronic blockade of neurotensin receptors strongly reduces sensitized, but not acute, behavioral response to D-amphetamine. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26:64-74.
- [101] Nemeroff CB. Neurotensin: perchance an endogenous neuroleptic? *Biol Psychiatry*. 1980;15:283-302.
- [102] Fuxe K, O'Connor WT, Antonelli T, Osborne PG, Tanganelli S, Agnati LF, Ungerstedt U. Evidence for a substrate of neuronal plasticity based on pre- and postsynaptic neurotensin-dopamine receptor interactions in the neostriatum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:5591-5.
- [103] Jolicoeur FB, Gagné MA, Rivest R, Drumheller A, St-Pierre S. Atypical neuroleptic-like behavioral effects of neurotensin. *Brain Res Bull*. 1993;32:487-91.
- [104] Boules M, McMahon B, Warrington L, Stewart J, Jackson J, Fauq A, McCormick D, Richelson E. Neurotensin analog selective for hypothermia over antinociception and exhibiting atypical neuroleptic-like properties. *Brain Res*. 2001;919:1-11.
- [105] Binder EB, Kinkead B, Owens MJ, Nemeroff CB. The role of neurotensin in the pathophysiology of schizophrenia and the mechanism of action of antipsychotic drugs. *Biol Psychiatry*. 2001;50:856-72.
- [106] Boules M, Warrington L, Fauq A, McCormick D, Richelson E. A novel neurotensin analog blocks cocaine- and D-amphetamine-induced hyperactivity. *Eur J Pharmacol*. 2001;426:73-6.
- [107] Fredrickson P, Boules M, Yerbury S, Richelson E. Blockade of nicotine-induced locomotor sensitization by a novel neurotensin analog in rats. *Eur J Pharmacol*. 2003;458:111-8.
- [108] Fredrickson P, Boules M, Yerbury S, Richelson E. Novel neurotensin analog blocks the initiation and expression of nicotine-induced locomotor sensitization. *Brain Res*. 2003;979:245-8.
- [109] Ferraro L, Beggiato S, Borroto-Escuela DO, Ravani L, O'Connor WT, Tomasini MC, Borelli AC, Agnati LF, Antonelli T, Tanganelli S, Fuxe K. Neurotensin NTS1-dopamine D2 receptor-receptor interactions in putative receptor

heteromers: relevance for Parkinson's disease and schizophrenia. *Current protein & peptide science*. 2014;15:681-90.

[110] Miroshnichenko EV, Stavrovskaja AV, Shugalev NP, Lénárd L, Hartmann G. [Emotional state variations in rats during recall of passive avoidance reactions after neurotensin administration into nucleus accumbens of the brain]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 2010;60:704-11.

[111] Shugalev NP, Stavrovskaja AV, Iamshchikova NG, Ol'shanskii AS, Miroshnichenko EV. [Reproduction of passive avoidance reactions after neurotensin microinjection into nucleus accumbens of rat brain against the background of reserpine action]. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 2012;62:357-63.

[112] Fitzpatrick K, Winrow CJ, Gotter AL, Millstein J, Arbuzova J, Brunner J, Kasarskis A, Vitaterna MH, Renger JJ, Turek FW. Altered sleep and affect in the neurotensin receptor 1 knockout mouse. *Sleep*. 2012;35:949-56.

[113] László K, Tóth K, Kertes E, Péczely L, Ollmann T, Lénárd L. Effects of neurotensin in amygdaloid spatial learning mechanisms. *Behav Brain Res*. 2010;210:280-3.

[114] László K, Tóth K, Kertes E, Péczely L, Ollmann T, Madarassy-Szűcs A, Lénárd L. The role of neurotensin in passive avoidance learning in the rat central nucleus of amygdala. *Behav Brain Res*. 2012;226:597-600.

[115] Shibata K, Furukawa T. The mammillary body, a potential site of action of neurotensin in passive avoidance behavior in rats. *Brain Res*. 1988;443:117-24.

[116] Holly EN, Ebrecht B, Prus AJ. The neurotensin-1 receptor agonist PD149163 inhibits conditioned avoidance responding without producing catalepsy in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21:526-31.

[117] Feng YP, Wang J, Dong YL, Wang YY, Li YQ. The roles of neurotensin and its analogues in pain. *Current pharmaceutical design*. 2015;21:840-8.

[118] Osbahr AJ, 3rd, Nemeroff CB, Luttinger D, Mason GA, Prange AJ, Jr. Neurotensin-induced antinociception in mice: antagonism by thyrotropin-releasing hormone. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981;217:645-51.

[119] Bredeloux P, Costentin J, Dubuc I. Interactions between NTS2 neurotensin and opioid receptors on two nociceptive responses assessed on the hot plate test in mice. *Behav Brain Res*. 2006;175:399-407.

[120] Roussy G, Beaudry H, Lafrance M, Belleville K, Beaudet N, Wada K, Gendron L, Sarret P. Altered morphine-induced analgesia in neurotensin type 1 receptor null mice. *Neuroscience*. 2010;170:1286-94.

- [121] Luttinger D, King RA, Sheppard D, Strupp J, Nemeroff CB, Prange AJ, Jr. The effect of neurotensin on food consumption in the rat. *Eur J Pharmacol.* 1982;81:499-503.
- [122] Stanley BG, Hoebel BG, Leibowitz SF. Neurotensin: effects of hypothalamic and intravenous injections on eating and drinking in rats. *Peptides.* 1983;4:493-500.
- [123] Hawkins MF, Barkemeyer CA, Tulley RT. Synergistic effects of dopamine agonists and centrally administered neurotensin on feeding. *Pharmacol Biochem Behav.* 1986;24:1195-201.
- [124] Cador M, Kelley AE, Le Moal M, Stinus L. Ventral tegmental area infusion of substance P, neurotensin and enkephalin: differential effects on feeding behavior. *Neuroscience.* 1986;18:659-69.
- [125] de Beaurepaire R, Suaudeau C. Anorectic effect of calcitonin, neurotensin and bombesin infused in the area of the rostral part of the nucleus of the tractus solitarius in the rat. *Peptides.* 1988;9:729-33.
- [126] Vaughn AW, Baumeister AA, Hawkins MF, Anticich TG. Intranigral microinjection of neurotensin suppresses feeding in food deprived rats. *Neuropharmacology.* 1990;29:957-60.
- [127] Cui H, Cai F, Belsham DD. Anorexigenic hormones leptin, insulin, and alpha-melanocyte-stimulating hormone directly induce neurotensin (NT) gene expression in novel NT-expressing cell models. *J Neurosci.* 2005;25:9497-506.
- [128] Boules M, Cusack B, Zhao L, Fauq A, McCormick DJ, Richelson E. A novel neurotensin peptide analog given extracranially decreases food intake and weight in rodents. *Brain Res.* 2000;865:35-44.
- [129] Cape EG, Manns ID, Alonso A, Beaudet A, Jones BE. Neurotensin-induced bursting of cholinergic basal forebrain neurons promotes gamma and theta cortical activity together with waking and paradoxical sleep. *J Neurosci.* 2000;20:8452-61.
- [130] Castel MN, Stutzmann JM, Lucas M, Lafforgue J, Blanchard JC. Effects of ICV administration of neurotensin and analogs on EEG in rats. *Peptides.* 1989;10:95-101.
- [131] Bissette G, Nemeroff CB, Loosen PT, Prange AJ, Jr., Lipton MA. Hypothermia and intolerance to cold induced by intracisternal administration of the hypothalamic peptide neurotensin. *Nature.* 1976;262:607-9.
- [132] Katz LM, Young A, Frank JE, Wang Y, Park K. Neurotensin-induced hypothermia improves neurologic outcome after hypoxic-ischemia. *Critical care medicine.* 2004;32:806-10.

- [133] Rostène WH, Alexander MJ. Neurotensin and neuroendocrine regulation. *Front Neuroendocrinol.* 1997;18:115-73.
- [134] Babcock AM, Baker DA, Hallock NL, Lovec R, Lynch WC, Peccia JC. Neurotensin-induced hypothermia prevents hippocampal neuronal damage and increased locomotor activity in ischemic gerbils. *Brain Res Bull.* 1993;32:373-8.
- [135] Torup L, Borsdal J, Sager T. Neuroprotective effect of the neurotensin analogue JMV-449 in a mouse model of permanent middle cerebral ischaemia. *Neurosci Lett.* 2003;351:173-6.
- [136] Yamada M, Richelson E. Heterogeneity of melanized neurons expressing neurotensin receptor messenger RNA in the substantia nigra and the nucleus paranigralis of control and Parkinson's disease brain. *Neuroscience.* 1995;64:405-17.
- [137] Boules M, Warrington L, Fauq A, McCormick D, Richelson E. Antiparkinson-like effects of a novel neurotensin analog in unilaterally 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Eur J Pharmacol.* 2001;428:227-33.
- [138] Harper DG, Stopa EG, Kuo-Leblanc V, McKee AC, Asayama K, Volicer L, Kowall N, Satlin A. Dorsomedial SCN neuronal subpopulations subserve different functions in human dementia. *Brain : a journal of neurology.* 2008;131:1609-17.
- [139] Rowe WB, Kar S, Meaney MJ, Quirion R. Neurotensin receptor levels as a function of brain aging and cognitive performance in the Morris water maze task in the rat. *Peptides.* 2006;27:2415-23.
- [140] Osadchii OE. Emerging role of neurotensin in regulation of the cardiovascular system. *Eur J Pharmacol.* 2015;762:184-92.
- [141] Quirion R, Rioux F, St-Pierre S, Belanger F, Jolicoeur FB, Barbeau A. Hypotensive effects of centrally and peripherally administered neurotensin and neurotensin derivatives in rats. *Neuropeptides.* 1981;1:253-9.
- [142] Sumners C, Phillips MI, Richards EM. Central pressor action of neurotensin in conscious rats. *Hypertension.* 1982;4:888-93.
- [143] Wood JG, Hoang HD, Bussjaeger LJ, Solomon TE. Effect of neurotensin on pancreatic and gastric secretion and growth in rats. *Pancreas.* 1988;3:332-9.
- [144] Zhao D, Pothoulakis C. Effects of NT on gastrointestinal motility and secretion, and role in intestinal inflammation. *Peptides.* 2006;27:2434-44.
- [145] Kalafatakis K, Triantafyllou K. Contribution of neurotensin in the immune and neuroendocrine modulation of normal and abnormal enteric function. *Regul Pept.* 2011;170:7-17.

- [146] Dolais-Kitabgi J, Kitabgi P, Brazeau P, Freychet P. Effect of neurotensin on insulin, glucagon, and somatostatin release from isolated pancreatic islets. *Endocrinology*. 1979;105:256-60.
- [147] Dong X, Bai X, Zhao J, Wang L, Wang Q, Li L. The actions of neurotensin in rat bladder detrusor contractility. *Scientific reports*. 2015;5:11192.
- [148] Goldman R, Bar-Shavit Z, Romeo D. Neurotensin modulates human neutrophil locomotion and phagocytic capability. *FEBS Lett*. 1983;159:63-7.
- [149] Garrido JJ, Arahuetes RM, Hernanz A, De la Fuente M. Modulation by neurotensin and neuromedin N of adherence and chemotaxis capacity of murine lymphocytes. *Regul Pept*. 1992;41:27-37.
- [150] da Silva L, Neves BM, Moura L, Cruz MT, Carvalho E. Neurotensin downregulates the pro-inflammatory properties of skin dendritic cells and increases epidermal growth factor expression. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813:1863-71.
- [151] Carraway RE, Plona AM. Involvement of neurotensin in cancer growth: evidence, mechanisms and development of diagnostic tools. *Peptides*. 2006;27:2445-60.
- [152] Wu Z, Martinez-Fong D, Tredaniel J, Forgez P. Neurotensin and its high affinity receptor 1 as a potential pharmacological target in cancer therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:184.
- [153] Wakabayashi-Nakao K, Maruyama K, Ishii H, Muramatsu K, Hatakeyama K, Ohshima K, Ogura S, Nakajima T, Yamaguchi K, Mochizuki T. Investigation of proNT/NMN secretion from small cell lung carcinoma cells using a mouse xenograft model. *Oncol Rep*. 2012;28:1181-6.
- [154] Beauguard M, Ferron A, Descarries L. Opposite effects of neurotensin on dopamine inhibition in different regions of the rat brain: an iontophoretic study. *Neuroscience*. 1992;47:613-9.
- [155] Studler JM, Kitabgi P, Tramu G, Herve D, Glowinski J, Tassin JP. Extensive co-localization of neurotensin with dopamine in rat meso-cortico-frontal dopaminergic neurons. *Neuropeptides*. 1988;11:95-100.
- [156] Bayer VE, Towle AC, Pickel VM. Ultrastructural localization of neurotensin-like immunoreactivity within dense core vesicles in perikarya, but not terminals, colocalizing tyrosine hydroxylase in the rat ventral tegmental area. *J Comp Neurol*. 1991;311:179-96.
- [157] Hetier E, Boireau A, Dubedat P, Blanchard JC. Neurotensin effects on evoked release of dopamine in slices from striatum, nucleus accumbens and prefrontal cortex in rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1988;337:13-7.

- [158] Rompré PP, Boye SM, Moisan J. Activation of neurotensin receptors in the prefrontal cortex stimulates midbrain dopamine cell firing. *Eur J Pharmacol.* 1998;341:169-72.
- [159] Fatigati MD, Anderson RM, Rompré P. Effects of prefrontal cortex microinjection of neurotensin-(8-13) on midbrain dopamine and non-dopamine cell firing. *Brain Res.* 2000;876:196-200.
- [160] Santucci V, Gueudet C, Steinberg R, Le Fur G, Soubrié P. Involvement of cortical neurotensin in the regulation of rat meso-cortico-limbic dopamine neurons: evidence from changes in the number of spontaneously active A10 cells after neurotensin receptor blockade. *Synapse.* 1997;26:370-80.
- [161] Kalivas PW, Taylor S. Behavioral and neurochemical effect of daily injection with neurotensin into the ventral tegmental area. *Brain Res.* 1985;358:70-6.
- [162] Legault M, Congar P, Michel FJ, Trudeau LE. Presynaptic action of neurotensin on cultured ventral tegmental area dopaminergic neurones. *Neuroscience.* 2002;111:177-87.
- [163] Seroogy KB, Mehta A, Fallon JH. Neurotensin and cholecystokinin coexistence within neurons of the ventral mesencephalon: projections to forebrain. *Exp Brain Res.* 1987;68:277-89.
- [164] Sotty F, Brun P, Leonetti M, Steinberg R, Soubrié P, Renaud B, Suaud-Chagny MF. Comparative effects of neurotensin, neurotensin(8-13) and [D-Tyr(11)]neurotensin applied into the ventral tegmental area on extracellular dopamine in the rat prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Neuroscience.* 2000;98:485-92.
- [165] Laitinen K, Crawley JN, Mefford IN, De Witte P. Neurotensin and cholecystokinin microinjected into the ventral tegmental area modulate microdialysate concentrations of dopamine and metabolites in the posterior nucleus accumbens. *Brain Res.* 1990;523:342-6.
- [166] Kalivas PW, Duffy P. Effect of acute and daily neurotensin and enkephalin treatments on extracellular dopamine in the nucleus accumbens. *J Neurosci.* 1990;10:2940-9.
- [167] Fawaz CS, Martel P, Leo D, Trudeau LE. Presynaptic action of neurotensin on dopamine release through inhibition of D(2) receptor function. *BMC Neurosci.* 2009;10:96.
- [168] Azzi M, Betancur C, Sillaber I, Spanagel R, Rostène W, Béroud A. Repeated administration of the neurotensin receptor antagonist SR 48692 differentially regulates mesocortical and mesolimbic dopaminergic systems. *J Neurochem.* 1998;71:1158-67.

- [169] Okuma Y, Fukuda Y, Osumi Y. Neurotensin potentiates the potassium-induced release of endogenous dopamine from rat striatal slices. *Eur J Pharmacol.* 1983;93:27-33.
- [170] de Quidt ME, Emson PC. Neurotensin facilitates dopamine release in vitro from rat striatal slices. *Brain Res.* 1983;274:376-80.
- [171] Napier TC, Gay DA, Hulebak KL, Breese GR. Behavioral and biochemical assessment of time-related changes in globus pallidus and striatal dopamine induced by intranigally administered neurotensin. *Peptides.* 1985;6:1057-68.
- [172] Petrie KA, Schmidt D, Bubser M, Fadel J, Carraway RE, Deutch AY. Neurotensin activates GABAergic interneurons in the prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2005;25:1629-36.
- [173] Petkova-Kirova P, Rakovska A, Della Corte L, Zaekova G, Radomirov R, Mayer A. Neurotensin modulation of acetylcholine, GABA, and aspartate release from rat prefrontal cortex studied in vivo with microdialysis. *Brain Res Bull.* 2008;77:129-35.
- [174] Ferraro L, Tomasini MC, Fernandez M, Bebe BW, O'Connor WT, Fuxe K, Glennon JC, Tanganelli S, Antonelli T. Nigral neurotensin receptor regulation of nigral glutamate and nigroventral thalamic GABA transmission: a dual-probe microdialysis study in intact conscious rat brain. *Neuroscience.* 2001;102:113-20.
- [175] Antonelli T, Fuxe K, Tomasini MC, Mazzoni E, Agnati LF, Tanganelli S, Ferraro L. Neurotensin receptor mechanisms and its modulation of glutamate transmission in the brain: relevance for neurodegenerative diseases and their treatment. *Prog Neurobiol.* 2007;83:92-109.
- [176] Ferraro L, Tanganelli S, O'Connor WT, Bianchi C, Ungerstedt U, Fuxe K. Neurotensin increases endogenous glutamate release in the neostriatum of the awake rat. *Synapse.* 1995;20:362-4.
- [177] Kempadoo KA, Tourino C, Cho SL, Magnani F, Leininger GM, Stuber GD, Zhang F, Myers MG, Deisseroth K, de Lecea L, Bonci A. Hypothalamic neurotensin projections promote reward by enhancing glutamate transmission in the VTA. *J Neurosci.* 2013;33:7618-26.
- [178] Jolas T, Aghajanian GK. Neurotensin excitation of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus of the rat in vitro. *Eur J Neurosci.* 1996;8:153-61.
- [179] Li AH, Yeh TH, Tan PP, Hwang HM, Wang HL. Neurotensin excitation of serotonergic neurons in the rat nucleus raphe magnus: ionic and molecular mechanisms. *Neuropharmacology.* 2001;40:1073-83.

- [180] Feifel D, Melendez G, Shilling PD. A systemically administered neurotensin agonist blocks disruption of prepulse inhibition produced by a serotonin-2A agonist. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:651-3.
- [181] Alonso A, Faure MP, Beaudet A. Neurotensin promotes oscillatory bursting behavior and is internalized in basal forebrain cholinergic neurons. *J Neurosci*. 1994;14:5778-92.
- [182] Jones BE. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Prog Brain Res*. 2004;145:157-69.
- [183] Matthews RT. Neurotensin depolarizes cholinergic and a subset of non-cholinergic septal/diagonal band neurons by stimulating neurotensin-1 receptors. *Neuroscience*. 1999;94:775-83.
- [184] Levesque K, Lamarche C, Rompré PP. Evidence for a role of endogenous neurotensin in the development of sensitization to the locomotor stimulant effect of morphine. *Eur J Pharmacol*. 2008;594:132-8.
- [185] Heimer L, Wilson RD. The subcortical projections of the allocortex: similarities in the neural associations of the hippocampus, the piriform cortex, and the neocortex. In: Santini M, editor. *Golgi centennial symposium: perspectives in neurobiology*. New York: Raven Press; 1975. p. 177–93.
- [186] Haber SN, Nauta WJ. Ramifications of the globus pallidus in the rat as indicated by patterns of immunohistochemistry. *Neuroscience*. 1983;9:245-60.
- [187] Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *The American journal of psychiatry*. 2005;162:1403-13.
- [188] Panagis G, Miliaressis E, Anagnostakis Y, Spyraiki C. Ventral pallidum self-stimulation: a moveable electrode mapping study. *Behav Brain Res*. 1995;68:165-72.
- [189] Hubner CB, Koob GF. The ventral pallidum plays a role in mediating cocaine and heroin self-administration in the rat. *Brain Res*. 1990;508:20-9.
- [190] Root DH, Fabbriatore AT, Ma S, Barker DJ, West MO. Rapid phasic activity of ventral pallidal neurons during cocaine self-administration. *Synapse*. 2010;64:704-13.
- [191] Root DH, Fabbriatore AT, Pawlak AP, Barker DJ, Ma S, West MO. Slow phasic and tonic activity of ventral pallidal neurons during cocaine self-administration. *Synapse*. 2012;66:106-27.
- [192] McAlonan GM, Robbins TW, Everitt BJ. Effects of medial dorsal thalamic and ventral pallidal lesions on the acquisition of a conditioned place preference:

further evidence for the involvement of the ventral striatopallidal system in reward-related processes. *Neuroscience*. 1993;52:605-20.

[193] Hiroi N, White NM. The ventral pallidum area is involved in the acquisition but not expression of the amphetamine conditioned place preference. *Neurosci Lett*. 1993;156:9-12.

[194] Gong W, Neill D, Justice JB, Jr. Conditioned place preference and locomotor activation produced by injection of psychostimulants into ventral pallidum. *Brain Res*. 1996;707:64-74.

[195] Gong W, Neill D, Justice JB, Jr. 6-Hydroxydopamine lesion of ventral pallidum blocks acquisition of place preference conditioning to cocaine. *Brain Res*. 1997;754:103-12.

[196] Skoubis PD, Maidment NT. Blockade of ventral pallidal opioid receptors induces a conditioned place aversion and attenuates acquisition of cocaine place preference in the rat. *Neuroscience*. 2003;119:241-9.

[197] McFarland K, Kalivas PW. The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci*. 2001;21:8655-63.

[198] Tang XC, McFarland K, Cagle S, Kalivas PW. Cocaine-induced reinstatement requires endogenous stimulation of mu-opioid receptors in the ventral pallidum. *J Neurosci*. 2005;25:4512-20.

[199] Mickiewicz AL, Dallimore JE, Napier TC. The ventral pallidum is critically involved in the development and expression of morphine-induced sensitization. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:874-86.

[200] Stratford TR, Wirtshafter D. Evidence that the nucleus accumbens shell, ventral pallidum, and lateral hypothalamus are components of a lateralized feeding circuit. *Behav Brain Res*. 2012;226:548-54.

[201] Smith KS, Berridge KC. The ventral pallidum and hedonic reward: neurochemical maps of sucrose "liking" and food intake. *J Neurosci*. 2005;25:8637-49.

[202] Wheeler RA, Carelli RM. The neuroscience of pleasure. Focus on "Ventral pallidum firing codes hedonic reward: when a bad taste turns good". *J Neurophysiol*. 2006;96:2175-6.

[203] Shimura T, Imaoka H, Yamamoto T. Neurochemical modulation of ingestive behavior in the ventral pallidum. *Eur J Neurosci*. 2006;23:1596-604.

[204] Itoga CA, Berridge KC, Aldridge JW. Ventral pallidal coding of a learned taste aversion. *Behav Brain Res*. 2016;300:175-83.

- [205] Pitkow LJ, Sharer CA, Ren X, Insel TR, Terwilliger EF, Young LJ. Facilitation of affiliation and pair-bond formation by vasopressin receptor gene transfer into the ventral forebrain of a monogamous vole. *J Neurosci.* 2001;21:7392-6.
- [206] Kretschmer BD, Koch M. The ventral pallidum mediates disruption of prepulse inhibition of the acoustic startle response induced by dopamine agonists, but not by NMDA antagonists. *Brain Res.* 1998;798:204-10.
- [207] Li L, Fulton JD, Yeomans JS. Effects of bilateral electrical stimulation of the ventral pallidum on acoustic startle. *Brain Res.* 1999;836:164-72.
- [208] Forcelli PA, West EA, Murnen AT, Malkova L. Ventral pallidum mediates amygdala-evoked deficits in prepulse inhibition. *Behav Neurosci.* 2012;126:290-300.
- [209] Tindell AJ, Berridge KC, Aldridge JW. Ventral pallidal representation of pavlovian cues and reward: population and rate codes. *J Neurosci.* 2004;24:1058-69.
- [210] Péczely L, Ollmann T, László K, Kovács A, Gálosi R, Szabó Á, Karádi Z, Lénárd L. Role of D1 dopamine receptors of the ventral pallidum in inhibitory avoidance learning. *Behav Brain Res.* 2014;270:131-6.
- [211] Floresco SB, Braaksma DN, Phillips AG. Involvement of the ventral pallidum in working memory tasks with or without a delay. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;877:711-6.
- [212] Péczely L, Ollmann T, László K, Kovács A, Gálosi R, Szabó Á, Karádi Z, Lénárd L. Effects of ventral pallidal D1 dopamine receptor activation on memory consolidation in morris water maze test. *Behav Brain Res.* 2014;274:211-8.
- [213] Péczely L. A központi idegrendszer dopamin receptorainak szerepe a memória-konzolidációs folyamatokban, doktori (PhD) értekezés. Pécs: Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar; 2014.
- [214] Tripathi A, Prensa L, Mengual E. Axonal branching patterns of ventral pallidal neurons in the rat. *Brain Struct Funct.* 2013;218:1133-57.
- [215] Zahm DS, Heimer L. Two transpallidal pathways originating in the rat nucleus accumbens. *J Comp Neurol.* 1990;302:437-46.
- [216] Zahm DS, Heimer L. Specificity in the efferent projections of the nucleus accumbens in the rat: comparison of the rostral pole projection patterns with those of the core and shell. *J Comp Neurol.* 1993;327:220-32.

- [217] Klitenick MA, Deutch AY, Churchill L, Kalivas PW. Topography and functional role of dopaminergic projections from the ventral mesencephalic tegmentum to the ventral pallidum. *Neuroscience*. 1992;50:371-86.
- [218] Záborszky L, Léránth C, Heimer L. Ultrastructural evidence of amygdalofugal axons terminating on cholinergic cells of the rostral forebrain. *Neurosci Lett*. 1984;52:219-25.
- [219] Zahm DS, Heimer L. The ventral striatopallidothalamic projection. III. Striatal cells of the olfactory tubercle establish direct synaptic contact with ventral pallidal cells projecting to mediodorsal thalamus. *Brain Res*. 1987;404:327-31.
- [220] Vertes RP. A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol*. 1991;313:643-68.
- [221] Tripathi A, Prensa L, Cebrian C, Mengual E. Axonal branching patterns of nucleus accumbens neurons in the rat. *J Comp Neurol*. 2010;518:4649-73.
- [222] Yang CR, Mogenson GJ. An electrophysiological study of the neural projections from the hippocampus to the ventral pallidum and the subpallidal areas by way of the nucleus accumbens. *Neuroscience*. 1985;15:1015-24.
- [223] Lodge DJ, Grace AA. The hippocampus modulates dopamine neuron responsivity by regulating the intensity of phasic neuron activation. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:1356-61.
- [224] Alheid GF, Heimer L. New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. *Neuroscience*. 1988;27:1-39.
- [225] Zahm DS, Záborszky L, Alheid GF, Heimer L. The ventral striatopallidothalamic projection: II. The ventral pallidothalamic link. *J Comp Neurol*. 1987;255:592-605.
- [226] Kalivas PW, Churchill L, Klitenick MA. The circuitry mediating the translation of motivational stimuli into adaptive motor responses. In: Kalivas PW, Barnes CD, editors. *Limbic Motor Circuits and Neuropsychiatry*, Boca Raton, FL: CRC Press; 1993. p. 237-88.
- [227] Groenewegen HJ, Berendse HW, Haber SN. Organization of the output of the ventral striatopallidal system in the rat: ventral pallidal efferents. *Neuroscience*. 1993;57:113-42.
- [228] Jhou TC, Geisler S, Marinelli M, Degarmo BA, Zahm DS. The mesopontine rostromedial tegmental nucleus: A structure targeted by the lateral habenula that projects to the ventral tegmental area of Tsai and substantia nigra compacta. *J Comp Neurol*. 2009;513:566-96.

- [229] Hjelmstad GO, Xia Y, Margolis EB, Fields HL. Opioid modulation of ventral pallidal afferents to ventral tegmental area neurons. *J Neurosci*. 2013;33:6454-9.
- [230] 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;6:968-73.
- [231] Morrow BA, Elsworth JD, Zito C, Roth RH. Biochemical and behavioral anxiolytic-like effects of R(+)-HA-966 at the level of the ventral tegmental area in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;143:227-34.
- [232] Morrow BA, Elsworth JD, Lee EJ, Roth RH. Divergent effects of putative anxiolytics on stress-induced fos expression in the mesoprefrontal system of the rat. *Synapse*. 2000;36:143-54.
- [233] Heimer L, Zahm DS, Churchill L, Kalivas PW, Wohltmann C. Specificity in the projection patterns of accumbal core and shell in the rat. *Neuroscience*. 1991;41:89-125.
- [234] Ricardo JA. Efferent connections of the subthalamic region in the rat. I. The subthalamic nucleus of Luys. *Brain Res*. 1980;202:257-71.
- [235] Haber SN, Groenewegen HJ, Grove EA, Nauta WJ. Efferent connections of the ventral pallidum: evidence of a dual striato pallidofugal pathway. *J Comp Neurol*. 1985;235:322-35.
- [236] Calder AJ, Beaver JD, Davis MH, van Ditzhuijzen J, Keane J, Lawrence AD. Disgust sensitivity predicts the insula and pallidal response to pictures of disgusting foods. *Eur J Neurosci*. 2007;25:3422-8.
- [237] Gritti I, Mainville L, Jones BE. Codistribution of GABA- with acetylcholine-synthesizing neurons in the basal forebrain of the rat. *J Comp Neurol*. 1993;329:438-57.
- [238] Pang K, Tepper JM, Záborszky L. Morphological and electrophysiological characteristics of noncholinergic basal forebrain neurons. *J Comp Neurol*. 1998;394:186-204.
- [239] Kupchik YM, Kalivas PW. The rostral subcommissural ventral pallidum is a mix of ventral pallidal neurons and neurons from adjacent areas: an electrophysiological study. *Brain Struct Funct*. 2013;218:1487-500.
- [240] Záborszky L, Pang K, Somogyi J, Nádasy Z, Kalló I. The basal forebrain corticopetal system revisited. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;877:339-67.

- [241] Bengtson CP, Osborne PB. Electrophysiological properties of cholinergic and noncholinergic neurons in the ventral pallidal region of the nucleus basalis in rat brain slices. *J Neurophysiol.* 2000;83:2649-60.
- [242] Hur EE, Záborszky L. Vglut2 afferents to the medial prefrontal and primary somatosensory cortices: a combined retrograde tracing in situ hybridization study [corrected]. *J Comp Neurol.* 2005;483:351-73.
- [243] Nickerson Poulin A, Guerci A, El Mestikawy S, Semba K. Vesicular glutamate transporter 3 immunoreactivity is present in cholinergic basal forebrain neurons projecting to the basolateral amygdala in rat. *J Comp Neurol.* 2006;498:690-711.
- [244] Geisler S, Derst C, Veh RW, Zahm DS. Glutamatergic afferents of the ventral tegmental area in the rat. *J Neurosci.* 2007;27:5730-43.
- [245] Fassio A, Evans G, Grisshammer R, Bolam JP, Mimmack M, Emson PC. Distribution of the neurotensin receptor NTS1 in the rat CNS studied using an amino-terminal directed antibody. *Neuropharmacology.* 2000;39:1430-42.
- [246] Sarret P, Perron A, Stroh T, Beaudet A. Immunohistochemical distribution of NTS2 neurotensin receptors in the rat central nervous system. *J Comp Neurol.* 2003;461:520-38.
- [247] Gong W, Justice JB, Jr., Neill D. Dissociation of locomotor and conditioned place preference responses following manipulation of GABA-A and AMPA receptors in ventral pallidum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1997;21:839-52.
- [248] Zahm DS, Schwartz ZM, Lavezzi HN, Yetnikoff L, Parsley KP. Comparison of the locomotor-activating effects of bicuculline infusions into the preoptic area and ventral pallidum. *Brain Struct Funct.* 2014;219:511-26.
- [249] Walaas I, Fonnum F. The distribution and origin of glutamate decarboxylase and choline acetyltransferase in ventral pallidum and other basal forebrain regions. *Brain Res.* 1979;177:325-36.
- [250] Chrobak JJ, Napier TC. Opioid and GABA modulation of accumbens-evoked ventral pallidal activity. *J Neural Transm Gen Sect.* 1993;93:123-43.
- [251] Yang CR, Mogenson GJ. Ventral pallidal neuronal responses to dopamine receptor stimulation in the nucleus accumbens. *Brain Res.* 1989;489:237-46.
- [252] McDonald AJ, Mascagni F, Zaric V. Subpopulations of somatostatin-immunoreactive non-pyramidal neurons in the amygdala and adjacent external capsule project to the basal forebrain: evidence for the existence of GABAergic

projection neurons in the cortical nuclei and basolateral nuclear complex. *Frontiers in neural circuits*. 2012;6:46.

[253] Hartig W, Brauer K, Fritschy JM, Bruckner G, Bigl V. Regional and cellular expression sites of the alpha 1 subunit of GABAA receptors in the rat basal forebrain: a cytochemical study with glutamic acid decarboxylase, choline acetyltransferase, calcium-binding proteins and nitric oxide synthase as second markers. *Brain Res*. 1995;692:215-26.

[254] Margeta-Mitrovic M, Mitrovic I, Riley RC, Jan LY, Basbaum AI. Immunohistochemical localization of GABA(B) receptors in the rat central nervous system. *J Comp Neurol*. 1999;405:299-321.

[255] Kodsi MH, Swerdlow NR. Ventral pallidal GABA-A receptors regulate prepulse inhibition of acoustic startle. *Brain Res*. 1995;684:26-35.

[256] Stratford TR, Kelley AE, Simansky KJ. Blockade of GABAA receptors in the medial ventral pallidum elicits feeding in satiated rats. *Brain Res*. 1999;825:199-203.

[257] Bourdelais A, Kalivas PW. Amphetamine lowers extracellular GABA concentration in the ventral pallidum. *Brain Res*. 1990;516:132-6.

[258] Caille S, Parsons LH. Intravenous heroin self-administration decreases GABA efflux in the ventral pallidum: an in vivo microdialysis study in rats. *Eur J Neurosci*. 2004;20:593-6.

[259] McFarland K, Davidge SB, Lapish CC, Kalivas PW. Limbic and motor circuitry underlying footshock-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *J Neurosci*. 2004;24:1551-60.

[260] June HL, Foster KL, McKay PF, Seyoum R, Woods JE, Harvey SC, Eiler WJ, Grey C, Carroll MR, McCane S, Jones CM, Yin W, Mason D, Cummings R, Garcia M, Ma C, Sarma PV, Cook JM, Skolnick P. The reinforcing properties of alcohol are mediated by GABA(A1) receptors in the ventral pallidum. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:2124-37.

[261] Kemppainen H, Raivio N, Kiianmaa K. Role for ventral pallidal GABAergic mechanisms in the regulation of ethanol self-administration. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;223:211-21.

[262] Skirzewski M, Lopez W, Mosquera E, Betancourt L, Catlow B, Chiurillo M, Loureiro N, Hernandez L, Rada P. Enhanced GABAergic tone in the ventral pallidum: memory of unpleasant experiences? *Neuroscience*. 2011;196:131-46.

- [263] Lawrence NS, Sharp T, Peters SP, Gray JA, Young AM. GABA transmission in the ventral pallidum is not involved in the control of latent inhibition in the rat. *Neuroscience*. 2003;122:267-75.
- [264] Fuller TA, Russchen FT, Price JL. Sources of presumptive glutamergic/aspartergic afferents to the rat ventral striatopallidal region. *J Comp Neurol*. 1987;258:317-38.
- [265] Sesack SR, Deutch AY, Roth RH, Bunney BS. Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: an anterograde tract-tracing study with *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin. *J Comp Neurol*. 1989;290:213-42.
- [266] Groenewegen HJ, Berendse HW. Connections of the subthalamic nucleus with ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat. *J Comp Neurol*. 1990;294:607-22.
- [267] Turner MS, Lavin A, Grace AA, Napier TC. Regulation of limbic information outflow by the subthalamic nucleus: excitatory amino acid projections to the ventral pallidum. *J Neurosci*. 2001;21:2820-32.
- [268] Page KJ, Everitt BJ. The distribution of neurons coexpressing immunoreactivity to AMPA-sensitive glutamate receptor subtypes (GluR1-4) and nerve growth factor receptor in the rat basal forebrain. *Eur J Neurosci*. 1995;7:1022-33.
- [269] Herrold AA, Persons AL, Napier TC. Cellular distribution of AMPA receptor subunits and mGlu5 following acute and repeated administration of morphine or methamphetamine. *J Neurochem*. 2013;126:503-17.
- [270] Boyson SJ, McGonigle P, Molinoff PB. Quantitative autoradiographic localization of the D1 and D2 subtypes of dopamine receptors in rat brain. *J Neurosci*. 1986;6:3177-88.
- [271] Mengual E, Pickel VM. Ultrastructural immunocytochemical localization of the dopamine D2 receptor and tyrosine hydroxylase in the rat ventral pallidum. *Synapse*. 2002;43:151-62.
- [272] Napier TC. Contribution of the amygdala and nucleus accumbens to ventral pallidal responses to dopamine agonists. *Synapse*. 1992;10:110-9.
- [273] Gong W, Neill DB, Lynn M, Justice JB, Jr. Dopamine D1/D2 agonists injected into nucleus accumbens and ventral pallidum differentially affect locomotor activity depending on site. *Neuroscience*. 1999;93:1349-58.

- [274] Kretschmer BD, Goiny M, Herrera-Marschitz M. Effect of intracerebral administration of NMDA and AMPA on dopamine and glutamate release in the ventral pallidum and on motor behavior. *J Neurochem.* 2000;74:2049-57.
- [275] Panagis G, Spyraiki C. Neuropharmacological evidence for the role of dopamine in ventral pallidum self-stimulation. *Psychopharmacology (Berl).* 1996;123:280-8.
- [276] Johnson PI, Napier TC. GABA- and glutamate-evoked responses in the rat ventral pallidum are modulated by dopamine. *Eur J Neurosci.* 1997;9:1397-406.
- [277] Hermann DM, Luppi PH, Peyron C, Hinckel P, Jouvet M. Forebrain projections of the rostral nucleus raphe magnus shown by iontophoretic application of cholera toxin b in rats. *Neurosci Lett.* 1996;216:151-4.
- [278] Napier TC, Potter PE. Dopamine in the rat ventral pallidum/substantia innominata: biochemical and electrophysiological studies. *Neuropharmacology.* 1989;28:757-60.
- [279] Bengtson CP, Lee DJ, Osborne PB. Opposing electrophysiological actions of 5-HT on noncholinergic and cholinergic neurons in the rat ventral pallidum in vitro. *J Neurophysiol.* 2004;92:433-43.
- [280] Hajszán T, Záborszky L. Serotonergic innervation of basal forebrain neurons in the rat. *Serotonin: From the Molecule to the Clinic A Serotonin Club/Brain Research Bulletin Conference.* New Orleans, USA: Elsevier Science, (Abstracts), p. 97.; 2000.
- [281] Appel NM, Mitchell WM, Garlick RK, Glennon RA, Teitler M, De Souza EB. Autoradiographic characterization of (+)-1-(2,5-dimethoxy-4-[125I]iodophenyl)-2-aminopropane ([125I]DOI) binding to 5-HT₂ and 5-HT_{1c} receptors in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990;255:843-57.
- [282] Waeber C, Sebben M, Bockaert J, Dumuis A. Regional distribution and ontogeny of 5-HT₄ binding sites in rat brain. *Behav Brain Res.* 1996;73:259-62.
- [283] Sari Y, Miquel MC, Brisorgueil MJ, Ruiz G, Doucet E, Hamon M, Vergé D. Cellular and subcellular localization of 5-hydroxytryptamine_{1B} receptors in the rat central nervous system: immunocytochemical, autoradiographic and lesion studies. *Neuroscience.* 1999;88:899-915.
- [284] Chen F, Lawrence AJ. 5-HT transporter sites and 5-HT_{1A} and 5-HT₃ receptors in Fawn-Hooded rats: a quantitative autoradiography study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24:1093-102.
- [285] Sipes TE, Geyer MA. DOI disrupts prepulse inhibition of startle in rats via 5-HT_{2A} receptors in the ventral pallidum. *Brain Res.* 1997;761:97-104.

- [286] Zahm DS, Záborszky L, Alones VE, Heimer L. Evidence for the coexistence of glutamate decarboxylase and Met-enkephalin immunoreactivities in axon terminals of rat ventral pallidum. *Brain Res.* 1985;325:317-21.
- [287] Johnson PI, Stellar JR, Paul AD. Regional reward differences within the ventral pallidum are revealed by microinjections of a mu opiate receptor agonist. *Neuropharmacology.* 1993;32:1305-14.
- [288] Mitrovic I, Napier TC. Electrophysiological demonstration of mu, delta and kappa opioid receptors in the ventral pallidum. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1995;272:1260-70.
- [289] Olive MF, Anton B, Micevych P, Evans CJ, Maidment NT. Presynaptic versus postsynaptic localization of mu and delta opioid receptors in dorsal and ventral striatopallidal pathways. *J Neurosci.* 1997;17:7471-9.
- [290] Mitrovic I, Napier TC. Mu and kappa opioid agonists modulate ventral tegmental area input to the ventral pallidum. *Eur J Neurosci.* 2002;15:257-68.
- [291] Kalivas PW, Miller JS. Neurotensin neurons in the ventral tegmental area project to the medial nucleus accumbens. *Brain Res.* 1984;300:157-60.
- [292] Hervé D, Tassin JP, Studler JM, Dana C, Kitabgi P, Vincent JP, Glowinski J, Rostène W. Dopaminergic control of 125I-labeled neurotensin binding site density in corticolimbic structures of the rat brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83:6203-7.
- [293] Napier TC, Mitrovic I, Churchill L, Klitenick MA, Lu XY, Kalivas PW. Substance P in the ventral pallidum: projection from the ventral striatum, and electrophysiological and behavioral consequences of pallidal substance P. *Neuroscience.* 1995;69:59-70.
- [294] Mengual E, Chan J, Lane D, San Luciano Palenzuela M, Hara Y, Lessard A, Pickel VM. Neurokinin-1 receptors in cholinergic neurons of the rat ventral pallidum have a predominantly dendritic distribution that is affected by apomorphine when combined with startle-evoking auditory stimulation. *Neuroscience.* 2008;151:711-24.
- [295] Mitrovic I, Napier TC. Substance P attenuates and DAMGO potentiates amygdala glutamatergic neurotransmission within the ventral pallidum. *Brain Res.* 1998;792:193-206.
- [296] Lim MM, Murphy AZ, Young LJ. Ventral striatopallidal oxytocin and vasopressin V1a receptors in the monogamous prairie vole (*Microtus ochrogaster*). *J Comp Neurol.* 2004;468:555-70.

- [297] Lim MM, Young LJ. Vasopressin-dependent neural circuits underlying pair bond formation in the monogamous prairie vole. *Neuroscience*. 2004;125:35-45.
- [298] Michaud JC, Gueudet C, Soubrié P. Effects of neurotensin receptor antagonists on the firing rate of rat ventral pallidum neurons. *Neuroreport*. 2000;11:1437-41.
- [299] Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. New York: Academic Press; 1986.
- [300] Gully D, Canton M, Boigegrain R, Jeanjean F, Molimard JC, Poncelet M, Gueudet C, Heaulme M, Leyris R, Brouard A, et al. Biochemical and pharmacological profile of a potent and selective nonpeptide antagonist of the neurotensin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:65-9.
- [301] Katz RJ, Gormezano G. A rapid and inexpensive technique for assessing the reinforcing effects of opiate drugs. *Pharmacol Biochem Behav*. 1979;11:231-3.
- [302] Blander A, Hunt T, Blair R, Amit Z. Conditioned place preference: an evaluation of morphine's positive reinforcing properties. *Psychopharmacology (Berl)*. 1984;84:124-7.
- [303] Hasenöhr RU, Oitzl MS, Huston JP. Conditioned place preference in the corral: a procedure for measuring reinforcing properties of drugs. *Journal of neuroscience methods*. 1989;30:141-6.
- [304] Huston JP, Silva MA, Topic B, Müller CP. What's conditioned in conditioned place preference? *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34:162-6.
- [305] Handley SL, Mithani S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behaviour. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1984;327:1-5.
- [306] Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of neuroscience methods*. 1985;14:149-67.
- [307] Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc*. 2007;2:322-8.
- [308] Carey RJ, Damianopoulos EN. Opponent-process theory and drug conditioning: an assessment for conditioned stimulant-induced movement. *Behav Brain Res*. 1992;51:139-47.
- [309] Kertes E, László K, Berta B, Lénárd L. Positive reinforcing effects of substance P in the rat globus pallidus revealed by conditioned place preference. *Behav Brain Res*. 2010;215:152-5.

- [310] Kertes E, László K, Berta B, Lénárd L. Positive reinforcing effects of substance P in the rat central nucleus of amygdala. *Behav Brain Res.* 2009;205:307-10.
- [311] Kertes E, László K, Sándor P, Lénárd L. Influence of learning and anxiety by substance P in the globus pallidus and amygdala. *Acta Neurobiologiae Experimentalis.* 2003;63:56, F9.
- [312] Oitzl MS, Hasenöhrl RU, Huston JP. Reinforcing effects of peripherally administered substance P and its C-terminal sequence pGlu6-SP6-11 in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 1990;100:308-15.
- [313] Huston JP, Hasenöhrl RU, Boix F, Gerhardt P, Schwarting RK. Sequence-specific effects of neurokinin substance P on memory, reinforcement, and brain dopamine activity. *Psychopharmacology (Berl).* 1993;112:147-62.
- [314] Kertes E, László K, Berta B, Lénárd L. Effects of substance P microinjections into the globus pallidus and central nucleus of amygdala on passive avoidance learning in rats. *Behav Brain Res.* 2009;198:397-403.
- [315] Tóth K, László K, Lukács E, Lénárd L. Intraamygdaloid microinjection of acylated-ghrelin influences passive avoidance learning. *Behav Brain Res.* 2009;202:308-11.
- [316] Tóth K, László K, Lénárd L. Role of intraamygdaloid acylated-ghrelin in spatial learning. *Brain Res Bull.* 2010;81:33-7.
- [317] Vincent B, Vincent JP, Checler F. Neurotensin and neuromedin N undergo distinct catabolic processes in murine astrocytes and primary cultured neurons. *Eur J Biochem.* 1994;221:297-306.
- [318] Lee YC, Uttenthal LO, Smith HA, Bloom SR. In vitro degradation of neurotensin in human plasma. *Peptides.* 1986;7:383-7.
- [319] Checler F, Mazella J, Kitabgi P, Vincent JP. High-affinity receptor sites and rapid proteolytic inactivation of neurotensin in primary cultured neurons. *J Neurochem.* 1986;47:1742-8.
- [320] Checler F, Vincent JP, Kitabgi P. Neuromedin N: high affinity interaction with brain neurotensin receptors and rapid inactivation by brain synaptic peptidases. *Eur J Pharmacol.* 1986;126:239-44.
- [321] Ferguson SM, Neumaier JF. Grateful DREADDs: engineered receptors reveal how neural circuits regulate behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37:296-7.

- [322] Fibiger HC, LePiane FG, Jakubovic A, Phillips AG. The role of dopamine in intracranial self-stimulation of the ventral tegmental area. *J Neurosci*. 1987;7:3888-96.
- [323] Salamone JD, Cousins MS, Snyder BJ. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 1997;21:341-59.
- [324] Tsai HC, Zhang F, Adamantidis A, Stuber GD, Bonci A, de Lecea L, Deisseroth K. Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science*. 2009;324:1080-4.
- [325] Kodosi MH, Swerdlow NR. Quinolinic acid lesions of the ventral striatum reduce sensorimotor gating of acoustic startle in rats. *Brain Res*. 1994;643:59-65.
- [326] Boix F, Sandor P, Nogueira PJ, Huston JP, Schwarting RK. Relationship between dopamine release in nucleus accumbens and place preference induced by substance P injected into the nucleus basalis magnocellularis region. *Neuroscience*. 1995;64:1045-55.
- [327] Mengod G, Villaró MT, Landwehrmeyer GB, Martínez-Mir MI, Niznik HB, Sunahara RK, Seeman P, O'Dowd BF, Probst A, Palacios JM. Visualization of dopamine D1, D2 and D3 receptor mRNAs in human and rat brain. *Neurochem Int*. 1992;20 Suppl:33S-43S.
- [328] Costall B, Domeney AM, Naylor RJ. Stimulation of rat spontaneous locomotion by low doses of haloperidol and (-)-sulpiride: importance of animal selection and measurement technique. *Eur J Pharmacol*. 1983;90:307-14.
- [329] Stuchlik A, Rehakova L, Rambousek L, Svoboda J, Vales K. Manipulation of D2 receptors with quinpirole and sulpiride affects locomotor activity before spatial behavior of rats in an active place avoidance task. *Neurosci Res*. 2007;58:133-9.
- [330] Baker DA, Khroyan TV, O'Dell LE, Fuchs RA, Neisewander JL. Differential effects of intra-accumbens sulpiride on cocaine-induced locomotion and conditioned place preference. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;279:392-401.

11. Mellékletek

megtett út (cm) (átlag ± SEM)	kezelőkvadráns	többi kvadráns átlaga
kontroll (n=11)	1335,13 ± 107,00	1727,90 ± 97,66
100 ng NT (n=6)	1820,49 ± 201,59	1381,77 ± 219,49
sulpirid (n=8)	* 626,27 ± 99,13	* 796,77 ± 89,88
sulpirid + NT (n=11)	* 911,23 ± 194,53	* 927,36 ± 119,60

1. melléklet. Az állatok által a CPP paradigmában a teszt ülés során megtett út átlaga ± SEM a kezelőkvadránsban, illetve a többi kvadránsban átlagosan. *Kontroll*: csak vivóanyaggal kezelt állatok (veh3 + veh1; n = 11). *100 ng NT*: veh3-mal, majd 100 ng NT-nel kezelt állatok (n = 6). *Sulpirid*: 4 µg D2 DA-receptor antagonistá sulpiriddel, majd veh1-gyel kezelt állatok (n = 8). *Sulpirid + NT*: 100 ng NT mikroinjekciójának hatása 4 µg sulpirid előkezelést követően (n = 11). Az egy szempontos ANOVA teszt alapján szignifikáns különbség volt a csoportok között teszt ülés során a kezelőkvadránsban megtett út ($F [3;32] = 8,721$; $p < 0,05$), valamint a többi kvadránsban megtett út ($F [3;32] = 12,671$; $p < 0,05$) tekintetében is. Tukey-féle post hoc teszt alapján a sulpiriddel, illetve a sulpirid előkezelést követően NT-nel kezelt állatok szignifikánsan kevesebb utat tesznek meg a kezelőkvadránsban, valamint a többi kvadránsban is.