

**A MAM-E17 skizofrénia patkánymodell**

**Doktori (PhD) értekezés**

**Kállai Veronika**

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM**

**ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR**

**Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola**

**Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Szekeres Júlia**

**Programvezető: Prof. Dr. Kállai János**

**Témavezető: Prof. Dr. Lénárd László, Prof. Dr. Szabó Imre**

Pécs, 2019.

# Tartalom

Tartalom .....	2
1. Bevezetés.....	3
1.1. A MAM és hatásmódja .....	7
1.2. MAM-E17 modell jellemzői .....	10
1.2.1. Szövetteni jellemzők .....	11
1.2.2. Neurofiziológiai jellemzők.....	17
1.2.3. Magatartás .....	21
1.3. A MAM-E17 modellállatok tulajdonságainak örökődése.....	32
1.4. A MAM-E17 modellállatok kezelése.....	33
2. Célkitűzés.....	36
3. Kísérleti módszertan.....	37
3.1. Kísérleti állatok .....	37
3.2. Neurológiai vizsgálatok.....	39
3.3. Magatartási vizsgálatok.....	39
3.3.1. Spontán lokomotoros aktivitás vizsgálata open field tesztben (OPF).....	39
3.3.2. Szorongás vizsgálata .....	40
3.3.3. Akusztikus startle reflex (ASR) prepulse inhibíciójának vizsgálata (PPI) .....	41
3.3.4. Motoros koordinációs képességek vizsgálata rotarod tesztben.....	43
3.3.5. Kognitív képességek vizsgálata 8 karú labirintusban (radial arm maze, RAM).....	44
3.4. Szövetteni vizsgálatok.....	47
3.5. Statisztika .....	48
4. Eredmények.....	49
4.1. Neurológiai vizsgálatok.....	49
4.2. Magatartási vizsgálatok.....	49
4.2.1. Spontán lokomotoros aktivitás vizsgálata open field tesztben.....	49
4.2.2. Szorongás vizsgálata .....	52
4.2.3. Akusztikus startle reflex (ASR) prepulse inhibíciójának vizsgálata (PPI) .....	54
4.2.4. Motoros koordinációs képességek vizsgálata rotarod tesztben.....	55
4.2.5. Kognitív képességek vizsgálata 8 karú labirintusban .....	57
4.3. Szövetteni vizsgálatok.....	60
5. Diskusszió.....	63
5.1. Neurológiai vizsgálatok.....	65
5.2. Magatartási vizsgálatok.....	65
5.2.1. Spontán lokomotoros aktivitás és sztereotip magatartások vizsgálata.....	65
5.2.2. Szorongás vizsgálata .....	66
5.2.3. Akusztikus startle reflex prepulse inhibíciójának vizsgálata .....	69
5.2.4. Motoros koordinációs képességek vizsgálata .....	70
5.2.5. Kognitív képességek vizsgálata .....	71
5.3. Szövetteni vizsgálatok.....	79
6. Összefoglalás.....	81
7. Köszönetnyilvánítás .....	85
8. Rövidítésjegyzék .....	86
9. Irodalomjegyzék.....	88
10. Publikációs jegyzék.....	103

# 1. Bevezetés

A skizofrénia egy súlyos neuropszichiátriai betegség, amely a világ felnőtt népességének körülbelül 1 %-át érinti (Foley et al., 2017; McGrath et al., 2008; Nagai et al., 2010). A betegséghez kapcsolódó tünetcsoportok a pozitív (hallucinációk, téveszmék, gondolkodási zavarok, inkoherens beszéd, szétesett viselkedés, pszichomotoros agitáció), a negatív (érzelmi elsivárosodás, motivációhiány, anhedónia, alogia, avolíció, apátia, szegényes szociális kapcsolatok), és a kognitív (figyelemzavar, munkamemória deficit, csökkent végrehajtó funkciók) szimptomák (Nagai et al., 2010; Tamminga and Holcomb, 2005; Winship et al., 2019), amelyek megjelenése különböző kombinációkban figyelhető meg.

A skizofrénia kialakulásában számos tényező vehet részt, amelyek együttesen a különböző neurotranszmitter-rendszerek hibás működését (Brisch et al., 2014; Devroye et al., 2017; Howes et al., 2015; Javitt, 2010; Stahl, 2018), neurobiológiai (Keshavan et al., 2008) és szövettani változásokat (Garey, 2010; Glausier and Lewis, 2018) idéznek elő. A kialakulást elősegítő rizikófaktorok között a genetikai (Greenwood et al., 2013; Ota et al., 2013; Sacchetti et al., 2013), valamint különböző környezeti hatások (Brown et al., 2000; Cattane et al., 2018) is szerepelnek (Lewis and Levitt, 2002). Kockázati tényező lehet az anyai immunrendszert aktiváló prenatális fertőzések, az anyát érő stressz vagy tápanyaghiány, illetve a születéskor fellépő komplikációk is (Lewis and Levitt, 2002). Emellett az anya-gyerek kapcsolat zavara, a fokozott stresszhatás, valamint a droghasználat is veszélyforrást jelentenek.

A skizofrénia kialakulására vonatkozó számos elképzelés közül az idegfejlődési teóriát támasztja alá a legtöbb bizonyíték (Kinross et al., 2010; Lewis and Levitt, 2002; Rapoport et al., 2005). Ezen elmélet szerint a központi idegrendszer fejlődésének korai szakaszában bizonyos neurális köröket sérülés ér, amelynek következményei a korai felnőttkorban jelentkeznek (Marenco and Weinberger, 2000). A betegség kialakulásának szempontjából a

legveszélyeztetettebb időszak az embrionális fejlődés első trimeszterének vége, illetve a második trimeszter eleje (Brown et al., 2004), amikor is intenzív neuronális migráció történik az agykéreg irányába (Sidman and Rakic, 1973; Waddington et al., 1999). A pubertáskor szintén különböző átrendeződési folyamatoknak és számos neurotranszmitterrendszer érésének időszaka (Gomes et al., 2016; Spear, 2000). Ezért a szervezetet az élet korai szakaszában érő inzultusok hatása csak később, serdülőkori, vagy fiatal felnőttkori kezdettel jelentkezik (Marenco and Weinberger, 2000), amikor az agy eléri végleges érettségi állapotát, és a korábban kialakult patológiás neuronális körök aktiválódnak (Marenco and Weinberger, 2000; Uhlhaas, 2011).

A skizofrénia bizonytalan etiológiája (genetikai predispozíció és környezeti hatások), valamint komplex patofiziológiája (neurális átrendeződések és transzmitterrendszerek funkcionális változásai) miatt a betegek kezelése napjainkban is kihívást jelent. A klinikumban jelenleg alkalmazott antipszichotikumok számos kellemetlen mellékhatással járnak (Lieberman et al., 2005a). A betegek életminőségének további javításához újabb terápiás szerek kifejlesztésére lenne szükség, ezért a kutatások tovább folytatódnak. Mivel a betegségre jellemző neurális elváltozások és szimptomák közti okozati összefüggés ma sem ismert (Nestler and Hyman, 2010), a National Institute of Mental Health (NIMH) fő kutatási irányvonalként a betegség patofiziológiájának megismerését hangsúlyozza. A humán vizsgálatok nyújtotta lehetőségek azonban korlátozottak, az így kapott adatok pusztán korrelációs jellegűek (Lazar et al., 2011). Ezért a kutatások során elengedhetetlen az állatmodellek használata, amelyek kiterjedt vizsgálati lehetőségeket biztosítanak. Az állatkísérletekből származó eredmények hozzájárulnak a központi idegrendszer skizofrénia kialakulásáért felelős neurokémiai és strukturális változásainak megértéséhez, amely végső soron új hatékony terápiás stratégiák kialakítását segíti elő (Jones et al., 2011; Nestler and Hyman, 2010; van der Staay et al., 2009). Az állatmodellek által nyújtott lehetőségeket az 1.

táblázat foglalja össze. Az irodalom számos különféle skizofrénia állatmodellt ismer, 4 fő csoportjuk a farmakológiai, genetikai, léziós és idegfejlődési modellek (Jones et al., 2011; Lazar et al., 2011). Jelen kísérleteinkhez az utóbbi típusba tartozó viszonylag új, de már validált, a metilazoximetanol-acetát (MAM) sejtproliferációt gátló hatásán alapuló MAM-E17 patkánymodellt választottuk.

<b>Állatmodellek</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biztosítják a skizofréniahoz köthető magatartásváltozások és endofenotípusok vizsgálatát</li> <li>• Lehetőséget nyújtanak a betegséget okozó strukturális és molekuláris változások invazív monitorozására</li> <li>• Gyorsabb lehetőséget nyújtanak a betegség progressziójának monitorozására, mint a humán vizsgálatok</li> <li>• Biztosítják az idegfejlődési folyamatok vizsgálatát</li> <li>• Lehetővé teszik a környezeti és fejlődési faktorok kontrollálását az élet során</li> <li>• Lehetővé teszik annak vizsgálatát, hogy a genetikai és környezeti rizikófaktorok hogyan járulnak hozzá a skizofrénia kialakulásához, valamint, hogy hogyan függenek össze a rizikófaktorok és a skizofréniahoz köthető magatartási abnormalitások</li> <li>• Lehetőséget nyújtanak egyetlen rizikófaktor izolált vizsgálatára</li> <li>• Létrehozható egy adott gén egy adott polimorfizmusa</li> <li>• Lehetővé teszik a skizofrénia ok-okozati és mechanisztikus hipotéziseinek tesztelését</li> <li>• Lehetőséget kínálnak a kezelések hatásmechanizmusának vizsgálatára és új terápiás megközelítések kifejlesztésére, valamint új terápiás szerek tesztelésére</li> </ul>

**1. táblázat.** Állatmodellek szerepe a kutatásokban

Napjainkban a kezelés mellett mindinkább a prevenció kerül előtérbe, illetve a kezelés mihamarabb történő megkezdése. Ezt segíti, hogy a skizofrénia szimptomáinak megjelenése diakronikus (életkorhoz köthető) mintázatot követ. A kognitív tünetek már az élet korai

szakaszán feltűnnek (Cannon et al., 2000; Maccabe, 2008); ezért prodromális jelei lehetnek a betegség későbbi kialakulásának. Ismert, hogy az atípusos antipszichotikumok képesek csökkenteni az agy strukturális elváltozásait, ezáltal nemcsak a tüneteket, de magát a betegséget is kezelik (Lieberman et al., 2005b). A korai felismerés lehetővé teszi a kezelés korábbi megkezdését, ami javítja a betegség kimenetelét (Hill et al., 2012). Ezért a NIMH Early Psychosis Prediction and Prevention (EP3) kezdeményezésének célja magas rizikófaktorú személyeknél a pszichotikus betegségeket megelőző rizikóállapotok felismerése a pszichózis kialakulásának megelőzése érdekében, valamint a pszichózis kezeletlen időtartamának lecsökkentése. Ennek a terápiás lehetőségnek az előkészítése szükségessé teszi az állatkísérletek korábbi életkorokra történő kiterjesztését.

A preventív kezeléseket előkészítő előzetes állatkísérleteknek feltétele a kísérleti modell és az általa reprezentált tünetek alapos ismerete. Bár ez idáig számos vizsgálatot végeztek a MAM-E17 modellen, a tünetek életkorfüggő megjelenéséről továbbra is kevés adat áll a rendelkezésünkre.

Mindezek alapján egy, a skizofréniaszerű tünetek ontogenetikus fejlődésére irányuló komplex, átfogó vizsgálatokra lenne szükség, azonban napjainkig ilyeneket nem végeztek. A fentiek tükrében kísérleteink célja a MAM-E17 modellállatok néhány alapvető tulajdonságának (általános aktivitás, motoros képességek, szorongás, szenzoros-motoros kapuzó mechanizmusok), valamint kognitív képességeinek ontogenetikus változásainak nyomonkövetése volt.

## 1.1. A MAM és hatásmódja

A metilazoximetanol a természetben a cikáspálmák magjában és gyökerében előforduló metilazoximetanol  $\beta$ -D-glukozid (cikazin) nevű toxikus áglikon része. A cikazin szájon át a szervezetbe juttatva karcinogén hatású, injekcióban adva azonban nem (Kobayashi and Matsumoto, 1965). Ez azzal magyarázható, hogy a vékonybél sejtjeiben és a bélflórában megtalálható egy, a cikazint bontó enzim, a  $\beta$ -glukozidáz, amely felszabadítja a metilazoximetanol, amelyhez a karcinogén tulajdonság köthető (Hoffmann and Morgan, 1984; Laqueur et al., 1967; Spatz et al., 1966). Számos felmérés összefüggést jelez a cikászok fogyasztása és egyes neurodegeneratív betegségek kialakulása között (Rivadeneira-Dominguez and Rodriguez-Landa, 2014). A metilazoximetanol mutagén hatását az is bizonyítja, hogy baktériumokban, gombákban, növényekben, továbbá *Drosophilában* és emlős sejtekben is képes genetikai változásokat előidézni (Evans et al., 1977; Hoffmann and Morgan, 1984).

A MAM metilcsoportdonorként működhet. Vemhes patkányanyának intraperitoneálisan (i.p.) beadva az anyag a placentán keresztül bejut a magzatba, ahol metilálja a központi idegrendszer gyorsan osztódó sejtjeinek DNS-ét (Kikuchi et al., 1982; Nagata and Matsumoto, 1969), rövid időre felfüggesztve ezzel a proliferációt. In vivo adatok alapján a DNS-metiláció az injekciót követően 12-13 órával éri el a csúcspontját és nagyjából 24 óra alatt lezajlik (Cattabeni and Di Luca, 1997).

Kísérleti eredmények alapján a MAM nemcsak a DNS, hanem a hiszton fehérjék metilációs mintázatát is befolyásolja (Mackowiak et al., 2014). A kezelés módosítja a mediális prefrontális kéregben (mPFC) a transzkripciót promotáló hisztonacetilációt, valamint a hiszton deacetilázok (HDAC) szintjét (Bator et al., 2015). Ehhez hasonlóan, a skizofrénia hátterében is szerepelhetnek epigenetikai mechanizmusok, amelyek a DNS-metiláción és a hisztonok poszttranszlációs modifikációján keresztül szabályozzák a génexpressziót (Rutten and Mill,

2009). A betegeknél szintén kimutatható a hipoacetiláció, valamint a HDAC1 mRNS szintjének megnövekedése a PFC-ben (Sharma et al., 2008; Tang et al., 2011).

A MAM ezen lehetséges hatásaira épül az általunk vizsgált, mára validált és elfogadott skizofrénia-állatmodell, a MAM-E17 modell. Mivel a metilazoximetanol vizes oldatban lebomlik, ezért a gyakorlatban szintetizált stabil észterét, a metilazoximetanol-acetátot (MAM) alkalmazzák (Kobayashi and Matsumoto, 1965; Matsumoto et al., 1965). A modell kialakításához a MAM-ot az anyaállatnak i.p. injektálják a vemhesség 17. napján (MAM-E17 modell). A kezelés időpontja, valamint a MAM koncentrációja meghatározó jelentőséggel bír (Flagstad et al., 2004; Gourevitch et al., 2004). A MAM-kezelés hatásaira irányuló kezdeti vizsgálatok során az injektálást több különböző életkorban elvégezték: embrionális (E) 9-12 (Fiore et al., 1999; Jongen-Relo et al., 2004), E15, E19: (Moore et al., 2006); E9, E10, E11, E12: (Talamini et al., 1999; Talamini et al., 1998). Ezek a kísérletek rávilágítottak, hogy a skizofrénia leginkább emlékeztető jellegeket az embrionális 17. napon (E17) történő kezelés képes előidézni.

A MAM-kezelés hatása szelektíven a központi idegrendszerre irányul (Balduini et al., 1991). Elsősorban a neuroblasztok osztódását zavarja meg, anélkül, hogy a gliasejtekre hatással lenne, vagy teratogén hatást fejtene ki a perifériás szervekre (Cattabeni and Di Luca, 1997). A MAM a hatását az éppen fejlődésben levő agyi struktúrákon fejt ki és hosszú távú anatómiai és magatartásbeli eltéréseket okoz (Lodge and Grace, 2009; Moore et al., 2006). A MAM-E17-kezelés a kéreg és még inkább a hippocampus területén zajló idegfejlődési folyamatokat befolyásolja azáltal, hogy meggátolja az oda vándorló sejtek mitózist. Ez megzavarja a corticolimbicus fejlődést, ezért kompenzációképpen az érintett idegi körök újra huzalozódnak (Lavin et al., 2005). A kései gesztációs időszakban (gesztációs nap (GD) 15–18) végzett MAM-kezelés a kéreg szuperficiális rétegét (II-IV), a hippocampus CA régióit, valamint a striatumot érinti. Az embrionális 17. napon maximális intenzitású a hippocampusban zajló



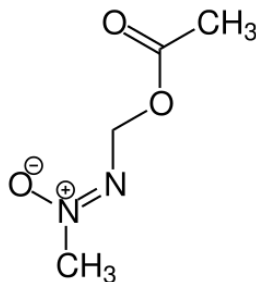
neurogenesis (Bayer and Altman, 2004), ekkor alakulnak ki a struktúra összekötő rostjai (Ceranik et al., 1999). A strukturális változások metabolikus aktivitásbeli és neurotransmisszióbeli változásokat idéznek elő azokban a neuronális körökben, amelyek az érintett régiókat, elsősorban a prefrontális- és a temporális kérget magukba foglalják (Hradetzky et al., 2012; Lavin et al., 2005). MAM hatására feltehetően csökken a szinapszisok száma, hibás szinaptikus kapcsolatok jönnek létre, vagy a neuropilformálódás szenved zavart (Matricon et al., 2010), hasonlóképp a skizofréniában megfigyeltékhez (Garey, 2010).

A ventrális tegmentális area (VTA) dopaminerg (DA-erg) sejtjei ezzel szemben a GD17 előtt alakulnak ki, ezért ezek fejlődését a MAM-kezelés nem befolyásolja (Andersen and Gazzara, 1996; Cattabeni and Di Luca, 1997). Ennek ellenére a mezolimbikus dopamin (DA) rendszer zavara a hozzá köthető magatartási jellegekkel mind skizofréniában, mind a MAM-E17 modellen megfigyelhetők. Ezt a jelenséget Grace és Lodge a hippocampus túlaktivált állapotára vezeti vissza (Grace, 2010; Lodge and Grace, 2008, 2011). Teóriájuk szerint a megnövekedett hippocampális kimenet a n. accumbens (n.Acc) és a ventrális pallidumon (VP) keresztül a VTA DA-erg aktivitásának fokozódását váltja ki. Ezt az elméletet a Grace-munkacsoport vizsgálataiból származó számos eredmény igazolja (Grace, 2010; Lodge and Grace, 2007). Emellett humán vizsgálatokból származó adatok is alátámasztják a hippocampus hiperaktivitásának teóriáját skizofrén betegeknél (Heckers, 2001). A struktúra fokozott aktivitása összefügg a kalciumot kötő parvalbumint tartalmazó (PV+) GABA-erg (GABA: gamma-amino-vajsav) sejtek csökkent számával a ventrális szubikulum és a PFC területén MAM-E17 állatmodellben (Lodge et al., 2009) és emberben (Reynolds et al., 2001; Zhang and Reynolds, 2002).

Egy másik megközelítés a szubkortikális DA-rendszer diszfunkcióját a kéreg felől érkező szabályozó bemenet zavart működésével magyarázza (Weinberger and Lipska, 1995).

Ennek megfelelően a MAM-E17 modellben a PFC piramissejtjeinek a DA-ra adott válasza megváltozik (Lavin et al., 2005).

A funkciózavarok hátterében tehát a kortikális és szubkortikális DA-rendszerek közötti egyensúly eltolódása, illetve a kéregből és a hippocampusból a n.Acc-be érkező afferensek által szabályozott kapuzási folyamatok működésének zavara állhat (Flagstad et al., 2004; Grace, 2000). A skizofrénia patofiziológiáját szintén a limbikus és a frontális kérgi neuronális körök fejlődési rendellenessége okozhatja, amely a bazális ganglionok és a DA rendszerek hibás szabályozásához vezet (Meyer-Lindenberg et al., 2005). Számos bizonyíték alátámasztja, hogy a skizofrénia szimptomáinak kialakulásához a DA-erg rendszer funkciózavara mellett a glutamáterg transzmisszió elégtelensége (Howes et al., 2015; Javitt, 2010; Laruelle et al., 2003), valamint a GABA-erg gátlás hiánya is hozzájárul (Xu and Wong, 2018). A MAM-E17 modell mindhárom hipotézis modellezésére alkalmasnak tűnik.



**1. ábra.** A metilazoximetanol-acetát (MAM) molekuláris felépítése

## 1.2. MAM-E17 modell jellemzői

Az anyaállatot a vemhesség 17. napján ért beavatkozás nem befolyásolja az utódok számát, méretét, testtömegét (Balduini et al., 1991; Mackowiak et al., 2014), sem a vemhességi időszak hosszát (Moore et al., 2006), bár Flagstad és munkatársai a testtömegben csökkenést találtak a posztnatális 90. napon (Flagstad et al., 2004). Általánosságban mégis elmondható,

hogy a MAM-kezelés fizikális változásokat nem okoz, ahogy a reflexek működését sem befolyásolja. A teljes agy tömegét és méretét vizsgálva azonban csökkenés mutatkozik a modellállatoknál (Chin et al., 2011; Flagstad et al., 2004; Mackowiak et al., 2014; Moore et al., 2006), skizofréniához hasonlóan (Jacobi and Winkler, 1927; Ward et al., 1996; Wright et al., 2000). A MAM-E17 állatok egy részénél a skizofréneknél gyakori kamrai megnagyobbodás is megfigyelhető (Chin et al., 2011; Harrison, 1999; Le Pen et al., 2006; Shenton et al., 2001; Wright et al., 2000).

### **1.2.1. Szövetteni jellemzők**

Patkányoknál a gesztációs 17. nap kulcsfontosságú időpont azon neuronok proliferációjának szempontjából, amelyek a hippocampális valamint a kérgi régiókba vándorolnak (Johnston et al., 1988). Ekkor maximális intenzitású a neurogenesis és a sejtmigráció a neokortikális és limbikus struktúrák területén, úgy, mint mediális prefrontális (mPFC) entorhinális és occipitális kéreg, valamint a hippocampus, ugyanakkor a többi kérgi területen a sejtosztódás már csökkent mértékű (Bayer et al., 1993; Matricon et al., 2010; Moore et al., 2006). A MAM embrionális 17. napon történő injektálása ennek megfelelően elsősorban a PFC, perirhinális kéreg (PRH), occipitális kéreg (OCC), entorhinális kéreg és a hippocampus területén okoz elváltozásokat (Matricon et al., 2010; Moore et al., 2006). Sztereológiai analízisek szerint az említett kéregterületeken térfogatcsökkenés figyelhető meg. Ennek ellenére a teljes neuronszámban nem mutatható ki eltérés, míg a neurondenzitást illetően növekedésről számoltak be. A térfogatcsökkenést tehát úgy tűnik, nem neuronvesztés okozza. A neuropil állomány csökkenése, a gyéresebb dendritikus arborizáció, valamint a neuronális szómák kisebbedése okán a kéreg tömörebbé válik (Matricon et al., 2010; Moore et al., 2006; Nestler and Hyman, 2010). Humán posztmortem mintákon végzett vizsgálatok csökkent

térfogatról, csökkent neuronméretről, a sejtek hiányáról vagy hibás elhelyezkedéséről számolnak be a PFC, az entorhinális kéreg, temporális kéreg és a cinguláris kéreg területén skizofréniában (Cannon et al., 2002; Harrison, 1999; Stewart and Davis, 2006).

MAM-E17 állatok esetén a PFC piramisisejtjeinek szerveződésében és morfológiájában is eltérések figyelhetők meg: a sejt méret és a dendritikus tüskék száma is csökkent (Lavin et al., 2005). Ez utóbbiak hasonlóságot mutatnak a skizofréniában megfigyelhető szövettani mintázatokkal (Arnold et al., 1995; Glantz and Lewis, 2000; Harrison and Eastwood, 1998; Kovelman and Scheibel, 1984; Weiss et al., 2005). Csökkenés figyelhető meg a PFC szürkeállományában, a piramisisejtek méretében, valamint a dendritek és axonok mennyiségében (Glantz and Lewis, 2000; Glausier and Lewis, 2018; Harrison, 1999). Továbbá kimutatták skizofréniában szenvedő betegek PFC-jében a sejt migráció zavarát (Harrison, 1999).

A MAM-E17 modellállatokon végzett szövettani vizsgálatok minden esetben kimutatják a hippocampus állománycsökkenését (Chin et al., 2011; Featherstone et al., 2007; Matricon et al., 2010; Moore et al., 2006), amely skizofréniában is általános jelenség (Bogerts et al., 1990; Lawrie et al., 1999; Shenton et al., 2001; Weiss et al., 2005). Ezt a redukciót azonban a többi területtel ellentétben sejtvesztés okozhatja a CA2 régióban, mivel itt a sejt denzitás csökken, a struktúra egyéb területén azonban csak a szóma- és neuropilredukció van jelen (Matricon et al., 2010). A méretcsökkenés mellett strukturális változások is megfigyelhetők: a piramisréteg integritása megszűnik (Flagstad et al., 2005; Flagstad et al., 2004; Gourevitch et al., 2004), a piramisisejtek a CA1-től a CA3 régióig szórta helyezkednek el. A CA3-ban sporadikus denzitás és heterotópiák (Moore et al., 2006) figyelhetők meg, továbbá jelentősen megnövekszik a stratum oriens rétegében található sejtek száma (Penschuck et al., 2006). A hippocampus piramisisejtjeinek rendezetlensége, valamint méret- és sejtszámcsökkenése a skizofrén szövettani mintákban is megfigyelhető (Arnold et al., 1995;

Benes et al., 1991; Conrad et al., 1991; Glantz and Lewis, 2000; Harrison and Eastwood, 1998; Jönsson et al., 1999; Kovelman and Scheibel, 1984; Scheibel and Kovelman, 1981; Weiss et al., 2005).

A MAM-E17 állatban megfigyelhető sejtszintű elváltozások a hippocampus és a PFC GABA-erg interneuronjaira is kiterjednek. Az eltérés elsősorban a PV+ GABA-erg interneuronok számának csökkenésében mutatkozik meg (Chen et al., 2014; Lodge et al., 2009; Lodge and Grace, 2007; Penschuck et al., 2006). Posztmortem vizsgálatok szerint skizofréniában ugyanez megfigyelhető mindkét említett agyterületen (Konradi et al., 2011; Reynolds et al., 2001; Zhang and Reynolds, 2002).

A PV+ GABA-erg interneuronok kiterjedt dendritikus kapcsolataik révén fontos szerepet töltenek be a piramissejtek működésének szabályozásában és ezáltal a gamma oszcillátoros aktivitás kialakításában. Következésképpen az érintett területek gamma ritmusa zavart szenved MAM-E17 modellben (Lodge et al., 2009) és skizofréneknél egyaránt (Cho et al., 2006). MAM kezelt állatban a PV pozitivitás csökkenése összefügg a látens inhibíciós paradigma során elvezetett gamma oszcillátoros aktivitás változásával (Lodge et al., 2009). Az újabb vizsgálatok szerint a hippocampus ventrális dentátumában valódi sejtszámvesztés érvényesül, a ventrális CA3 területén azonban csupán a sejtek PV expressziója csökken (Gill and Grace, 2014), ahogy skizofréniában is (Konradi et al., 2011). A PV tartalom hiánya azonban önmagában is funkcióvesztéssel jár.

MAM-E17 állatban a GABA-szintetizáló glutaminsav-dekarboxiláz 67-et (GAD67-et) kódoló Gad1-mRNS mennyisége csökkent (Mackowiak et al., 2014). Skizofréniában a GAD67-protein és mRNS mennyisége szignifikánsan csökken a PFC és cerebellum területén (Akbarian et al., 1995; Guidotti et al., 2000; Hashimoto et al., 2003) valamint a PV+ kérgi interneuronokban szintén csökkent a GABA-szintézis (Hashimoto et al., 2003; Nestler and Hyman, 2010).

A kérgi GABA-erg interneuronok által szekretált reelin (RELN) fontos szerepet játszik az agy embrionális fejlődésében (Borrell et al., 1999; Goffinet, 1979; Ogawa et al., 1995). MAM-E17 állatban csökken a hippocampusban a RELN metiláció, míg a RELN+ neuronok és a RELN expresszió nem változik (Matricon et al., 2010). Posztmortem vizsgálatok kimutatták, hogy skizofréniában a PFC-ben és a cerebellumban a RELN mRNS valamint PFC-ben a RELN+ sejtek mennyisége szignifikánsan csökken (Guidotti et al., 2000). A hippocampus területén szintén csökken a RELN+ sejtek száma (Fatemi et al., 2000).

Felnőtt MAM-E17 állatban megfigyelték a BDNF (brain derived neurotrophic factor), és az NGF (nerve growth factor) szintjének csökkenését (Fiore et al., 2004) a parietális kéregben, illetve életkorfüggő változásait a hippocampus területén. Skizofrén betegek plazma- és szérummintájában mindkét faktor koncentrációja csökkenést mutat (Martinotti et al., 2012). A MAM továbbá csökkenti a mikrotubulushoz asszociált proteinek (MAP) szintjét (Hoffman et al., 1996), amelyek fontos szerepet játszanak a neuritek sarjadzásában (Dehmelt and Halpain, 2004).

MAM-kezelt állatokban végzett molekuláris szintű analízis során a hippocampusban protein és metabolitszintbeli eltérések mutatkoztak, míg a frontális kéregben nem volt jelentős változás (Hradetzky et al., 2012). Ezek az eltérések a neuronális szignáltranszdukció zavarához vezethetnek.

MAM-kezelt állatokban a hippocampális foszforilált AMPA1-receptor alegységek expressziója csökkent mértékű (Hradetzky et al., 2012), amely befolyásolja a receptor áteresztőképességét. Ennek szerepe van a szinaptikus plaszticitásban és a kognitív képességekben is (Lee et al., 2003). Fiatal MAM-kezelt állatban az NMDA-receptor funkciója és NR2B alegységének proteinszintje is csökkent a PFC és a hippocampus területén (Gulchina et al., 2017; Snyder et al., 2013). Kimutatták továbbá a metabotrop glutamát receptor 5 (mGlu5) immunreaktivitás csökkenését az orbitofrontális kéreg, az mPFC, a ventralis hippocampus és

számos amygdaláris mag területén (Gastambide et al., 2012). Skizofrén betegek hippocampusának posztmortem vizsgálatai igazolják a glutamát szintek, a glutamát receptorok, glutamát transzport és a neurotranszmitter vezikulum molekulák eltérését (Gao et al., 2000; Harrison et al., 2003; Tsai et al., 1995). Az AMPA típusú ionotróp glutamátreceptor ligandkötése csökkent mértékű a hippocampus CA2 régiójában. Számos hippocampális alrégióban az NMDA-receptor NR1 alegységének mRNS szintje alacsonyabb, NR2B alegységének mRNS szintje magasabb volt. Ezek alapján az NMDA receptorokon keresztül csökkent a glutamáterg transzmisszió (Gao et al., 2000). Mindez megfelel skizofrénia glutamát hipofunkciós elméletének (Javitt, 2010; Martucci et al., 2006).

Az agykérgi területeket tekintve tehát a különböző kutatócsoportok eredményei nagyrészt megegyeznek, ezzel szemben a szubkortikális areákkal kapcsolatban eltérő vizsgálati eredmények születtek. Egyes irodalmi adatok szerint a mediodorzális thalamus térfogata csökken, amely valószínűleg sejtszámbeli csökkenésre vezethető vissza (Matricon et al., 2010; Moore et al., 2006). A thalamikus elváltozás a prefrontális kortikothalamikus útvonal nem megfelelő fejlődésének következménye lehet. Ugyanezen vizsgálatban a cerebellum morfológiáját illetően nem jeleztek elváltozást (Moore et al., 2006). Featherstone és munkatársai ezzel szemben a thalamust változatlanak, a cerebellumot nagyobbak találták (Featherstone et al., 2007). Egy másik kutatócsoport MRI vizsgálatban a cerebellum méretcsökkenését mutatta ki (Chin et al., 2011). Flagstad és munkatársai szerint a striatumban nem látható sejtvesztés, a n.Acc tömegében azonban ők szignifikáns csökkenést tapasztaltak (Flagstad et al., 2004). Featherstone és munkatársai szerint jelentős csökkenés mutatkozik a dorzális striátum területén, azonban a n.Acc, az amygdala, valamint a hypothalamus ép maradt (Featherstone et al., 2007). Az amygdalát mások is változatlanak találták (Matricon et al., 2010).

A humán szövettani vizsgálatok eredményei a szubkortikális területeket illetően a thalamus, ill. mediodorsalis thalamus méretében és sejtszámában is többnyire csökkenést jeleznek, de nem minden esetben (Byne et al., 2002; Danos et al., 2003; Danos et al., 2005; Konick and Friedman, 2001), továbbá a bazális ganglionok méretében is redukción figyeltek meg (Csernansky et al., 2004; Kreczmanski et al., 2007). Az amygdalával (Chance et al., 2002; Velakoulis et al., 2006; Wright et al., 2000) és a cerebellummal kapcsolatos adatok (Shenton et al., 2001) ellentmondásosak.

Diffúziós tenzor képalkotó eljárás (diffusion tensor imaging, DTI) eredményei a corpus callosum és a cingulum területén demyelinációt jeleztek MAM-E17 állatban (Chin et al., 2011). Ehhez hasonlóan skizofréniában is számos agyterületen megfigyelhetők fehérállománybeli változások, főleg asszociációs rostokban és traktusokban, mint a corpus callosum, cingulum, fasciculus arcuatus és fasciculus uncinatus (Kahn and Sommer, 2015; Kubicki et al., 2007). Ez megerősíti a skizofrénia diszkonnektivitásos teóriáját, miszerint a betegség a különböző agyterületek kapcsolatának és kommunikációjának zavarára vezethető vissza (Damaraju et al., 2014). Ezen felül további redukció figyelhető meg a PFC, splenium, cingulum, a temporo-parietális és parieto-okcipitális régiókban, valamint a mediális temporális kéreg területén (Stewart and Davis, 2006).

A MAM-E17 kezelés szövettani hatásai tehát nagyban emlékeztetnek a skizofréniában megfigyelhető hisztopatológiai mintázatokra (2. táblázat).

	<b>MAM-E17 MODELL</b>	<b>SKIZOFRÉNIA</b>
<b>Teljes agy térfogata</b>	csökkent	csökkent
<b>Kérgi területek</b>	PFC, entorhinális, perirhinális, okcipitális, kéreg, parahippocampális gyrus területén csökkent térfogat, nagyobb neuronenzitás	PFC, entorhinális, temporális és cinguláris kéreg területén csökkent térfogat, csökkent neuronméret, sejtek hiánya vagy hibás elhelyezkedése
<b>PFC szerkezete</b>	piramissejtek mérete és a dendritikus tüskék száma csökken	piramissejtek mérete, dendritek és axonok mennyisége csökkent, sejtmigráció zavara
<b>Hippocampus térfogata</b>	csökkent	csökkent



<b>Hippocampus szerkezete</b>	piramissejtek mérete és a dendritikus tüskék száma csökken, neuropilméret csökken, piramistréteg integritása megszűnik, CA2-ben sejtdenzitás csökken, CA3: sporadikus denzitás, heterotópiák	piramissejtek rendezetlensége, méret- és sejtszám csökkenése CA2-ben sejtdenzitás csökken, heterotópiák, rétegbeli rendezetlenség, neuronális klaszterek
<b>PV+ GABA-erg interneuronok</b>	számuk a hippocampus és a PFC területén csökken → $\gamma$ -ritmus redukció	számuk a hippocampus és a PFC területén csökken → $\gamma$ -ritmus redukció
<b>NGF, BDNF</b>	Parietális kéregben felnőtt korban csökkent, hippocampusban életkorfüggő változás	csökken
<b>RELN</b>	a hippocampusban a RELN metiláció csökken, a RELN + neuronok és a RELN expresszió nem változik	a hippocampusban és a PFC-ben a RELN+ sejtek száma csökken a PFC-ben és a cerebellumban a RELN mRNS csökken
<b>GABA anyagsere</b>	Gad1 mRNS mennyisége csökken	a PFC és cerebellum területén a GAD67 protein és mRNS mennyisége csökken PV+ kérgi sejtekben csökkent GABA szintézis
<b>Glutamát anyagsere</b>	AMPA1 receptor alegységek expressziója csökkent mértékű NMDA receptor funkciója és NR2B alegységének proteinszintje csökkent a PFC és a hippocampus területén mGlu5 immunreaktivitás csökken az mPFC, a ventralis hippocampus, az orbitofrontális kéreg és számos amygdaláris mag területén	AMPA receptor ligandkötése csökkent mértékű a hippocampus CA2 régiójában, a hippocampusban az NMDA receptor NR1 alegységének mRNS szintje alacsonyabb, NR2B alegységének mRNS szintje magasabb
<b>Oldalsó agykamra</b>	nő/ nem változik	nő
<b>Thalamus, mediodorsalis thalamus</b>	csökken/ nem változik	méretében és sejtszámában ált. csökken/ nem változik
<b>Cerebellum</b>	nagyobb/ nem változik/kisebb	nagyobb/ nem változik/kisebb
<b>n.Acc</b>	csökken/ nem változik	nem változik
<b>Striatum</b>	csökken/ nem változik	bazális ganglionokban csökken
<b>Amygdala</b>	nem változik	nem változik/kisebb
<b>Fehérállomány</b>	corpus callosumban és cingulumban demielinizáció	redukció: fasciculus arcuatus, fasciculus uncinatus, PFC, splenium, cingulum, a temporo-parietális és parieto-okcipitális régiók, mediális temporális kéreg

**2. táblázat.** A MAM-E17 modellben és a skizofréniában megfigyelhető szövettani változások

### 1.2.2. Neurofiziológiai jellemzők

A MAM-E17 modellen végzett vizsgálatok bizonyították, hogy a strukturális elváltozások mellett az érintett területek funkciója is megváltozik. A betegség patofiziológiájáért leginkább felelős strukturák a PFC, a hippocampus, a n.Acc és a VTA.

Patkánykísérletekben kimutatták, hogy fiziológias körülmények között a PFC és a ventrális striatum tüskés neuronjainak működésére bistabil membránpotenciál jellemző. Ez biztosítja, hogy a beérkező szinapszisok konvergens aktivitásától függően ezen neuronok membránpotenciálja nyugalmi állapotból depolarizált állapotba tolódhat (Steriade, 2001), amely lehetővé teszi akciós potenciál generálódását. A bistabilitás feltehetően részt vesz a limbikus kéregből érkező információk megszürésében, ezáltal a neuronális hálózat szinkronizálásában (Lewis and O'Donnell, 2000). Ez a mechanizmus képezi az „összegző detektor” funkció alapját (Konig et al., 1996) amely a válaszszelekciót segíti. A MAM-E17 modellben mind a PFC, mind a ventrális striatum területén lecsökken a bistabil neuronok aránya, tüzelési rátájuk azonban nő (Lavin et al., 2005). Az idegsejtek többségéről egy köztes értékű monostabil nyugalmi potenciál vezethető el, amely lehetővé teszi akciós potenciál létrejöttét. A neuronok monostabil állapota tehát fokozott aktiválhatósággal jár, megszüntetve a bejövő jelektől való függőséget (Lavin et al., 2005).

A PFC neuronok bistabil állapotának szabályozásában feltehetően cortico-corticalis kapcsolatok játszanak szerepet (Timofeev et al., 2000), amelyben fontos a PFC II-III. sejtrétegének DA-erg beidegzése (Gonzalez-Burgos et al., 2002). Felnőtt MAM-E17 állatban azonban a PFC neuronjainak DA-ra adott válasza megváltozik (Lavin et al., 2005). A PFC felszíni rétegeibe juttatott DA hatástalan marad (Lavin et al., 2005), ugyanakkor a VTA stimuláció a mélyebb rétegekben - a kontrollal ellentétben - fokozott válaszokat vált ki (Goto and Grace, 2006; Lavin et al., 2005). Egysejtelvezetéses vizsgálatok alapján a neuronok tüzelési mintázata szabályosabb a kontrollhoz képest (Goto and Grace, 2006).

A lassúhullám-analízis szintén kimutatta a PFC funkciózavarát. Felnőtt MAM-E17 állatok PFC-ében eltűnik a lassú mezőpotenciál, valamint a 40 Hz-es gamma oszcilláció. Mivel ezek a mezőpotenciálok a kérgi neuronok szinkron aktivitásával korrelálnak (Steriade et al., 1993; Traub et al., 1998), hiányuk jelzi, hogy MAM-kezelt állatban a hálózati szinkronitás

zavart szenved (Goto and Grace, 2006). A megfigyelt zavarok az mPFC információfeldolgozásával és kódolásával függhetnek össze, így ezek állhatnak a kognitív és magatartási tünetek hátterében (Kaiser and Lutzenberger, 2003).

A PFC-ben található különböző monoaminok eltérő módokon befolyásolják a n.Acc DA-transzmisszióját ezért fontos, hogy egyensúlyban legyenek. A prefrontális DA gátló, a noradrenalin feltehetően gátlásoldó hatást fejt ki a n.Acc-beli DA-transzmisszió növekedésre. Az optimális mPFC funkcióhoz a DA megfelelő koncentrációja szükséges, amely a D1- és D2-receptort is aktiválja (Grace, 1991). MAM-E17 állatban a túl alacsony DA-tónus csak a D1-receptorokat aktiválja, míg a DA-terminálisok preszinaptikus gátlásának hiánya abnormálisan magas fázisos DA-kibocsátáshoz vezet (Goto and Grace, 2006). MAM-E17 kezelt állatokban a noradrenalin kéregbeli mennyisége is megnövekszik.

A diszfunkciós PFC hibás szabályozó bemenetet ad az általa beidegzett strukturáknak, így azok működése is zavart lesz. Ennek megfelelően MAM-E17-kezelt állatoknál n.Acc aktivitása (spontán nagyfrekvenciás oszcilláció, HFO, 130-180 Hz) megváltozik (Ewing and Grace, 2013; Goda et al., 2015), amely egyik legfőbb jellemzője a skizofréniának és modelljeinek is.

Bár a DA-rendszerben nem található elváltozás, a PFC zavarai a hibásan működő corticoaccumbalis glutamáterg projekción keresztül a DA rendszer aktivitásának megváltozott szabályozásához vezethetnek (Grace, 2000; Johnston et al., 1988). A n.Acc a VP-n keresztül befolyásolja a VTA működését. A MAM-E17 állatok VTA-jából történő elvezetés a DA-ergias neuronok fokozott populációs aktivitását mutatta ki (Lodge and Grace, 2007). A spontán aktív DA-ergias sejtek száma korrelál a n.Acc extraszinaptikus tónusos DA szintjével, ezáltal befolyásolhatja a DA-rendszer válaszkészségét (Floresco et al., 2003).

A DA-rendszer hibás működésének másik lehetséges okozója a hippocampus (Lodge and Grace, 2007). Ennek megfelelően MAM-E17 állatoknál a ventrális hippocampusból

történő extracelluláris elvezetésben hiperaktivitás jelentkezett, amelyet feltehetően a glutamáterg piramissejtek tüzelési rátájának megnövekedése okozott (Lodge and Grace, 2007). A skizofrén betegek hippocampusának alapaktivitása szintén fokozott, amely korrelál a pozitív szimptomáik súlyosságával (Schobel et al., 2009). A ventrális subiculum módosíthatja a populációs aktivitást, amely korrelál a n.Acc-beli DA-kiáramlás változásával (Floresco et al., 2003). Ezt az is alátámasztja, hogy a ventrális hippocampus tetrodotoxinnal történő inaktivációjával a populációs aktivitás növekedése visszafordítható (Lodge and Grace, 2007; Perez and Lodge, 2013). Ezek alapján Lodge és Grace azt feltételezi, hogy MAM-E17 állatokban a fokozott DA transzmissziót a patológiásan megnövekedett hippocampális transzmisszió okozza (Lodge and Grace, 2009). Ennek megfelelően számos humán posztmortem adat bizonyítja skizofréniában a kérgi és hippocampális gátló transzmisszió megváltozását (Akbarian et al., 1995; Benes et al., 2007; Reynolds et al., 2002).

Mindezek alapján tehát a n.Acc, mint központi struktúra, integrálja a hippocampusban feldolgozott kontextuális ingereket és az mPFC-ből érkező végrehajtó funkciókat, miközben mindezt a VTA-ból kiinduló DA-erg beidegzés módosítja. Ezáltal szabályozza a célirányos magatartást, és szerepel a kognitív és pszichomotoros funkciókban (Grace, 2000; Mogenson et al., 1988). MAM-E17 állatokban a vsub-n.Acc-PFC hálózatban megváltozik a szinaptikus plaszticitás (Belujon et al., 2014; Goto and Grace, 2005, 2006), amely hozzájárulhat a skizofrénia patológiájához. A zavart működésű mPFC-be érkező gyenge vagy jelentéktelen információk nem kerülnek gátlásra, hanem fokozott szinaptikus plaszticitással megerősödnek, ezáltal nem különülnek el a jelentős és jelentéktelen információk. A ventrális subiculum-n.Acc útvonalon létrejövő plaszticitás, szerepelhet a célirányos magatartásban ahol a n.Acc-be érkező limbikus és kérgi bemenet közti egyensúly befolyásolja a magatartási kimenetet. Feltehetően ez az egyensúlyzavar vezet a kognitív zavarokhoz skizofréniában. A limbikus hálózatban történő információfeldolgozás zavara állhat a skizofrénia magatartási zavarai mögött (Grace, 2000).

A hippocampus hiperaktivitása állhat a pozitív tünetek hátterében, míg a hippocampus-PFC kapcsolat zavara összefügghet a negatív és kognitív szimptomákkal.

### 1.2.3. Magatartás

A MAM-E17 modellben fellelhető magatartási zavarok a frontális kéreg és a limbikus rendszer DA-ergiás bemeneteinek zavarához köthetők (Moore et al., 2006), és a DA-erg és a glutamáterg rendszer közti egyensúly felborulását tükrözik (Le Pen et al., 2006). A szociális interakciós deficitet kivéve szinte az összes magatartási tünet a pubertáskor, illetve a fiatal felnőttkor időszakában jelenik meg (Le Pen et al., 2006; Moore et al., 2006), erős párhuzamot mutatva a skizofréniában megfigyelhető tünetek megjelenésével. A skizofrénia fő tüneteinek megfelelő MAM-E17 modellen megfigyelhető magatartásváltozások a 3. táblázatban láthatók.

	<b>Skizofrénia</b>	<b>MAM-E17 modell</b>
<b>Pozitív</b>	kényszermozgások, hallucinációk, téveszmék, bizarr viselkedés, sztereotip magatartás, pszichomotoros agitáció, amfetamin, NMDA receptor antagonisták indukálta pszichózis	lokomotoros hiperaktivitás, hiperreaktivitás (stressz, amfetamin, NMDA receptor antagonisták, indukálta hiperaktivitás), sztereotip magatartás spontán orofaciális diszkinézia
<b>Negatív</b>	érzelmi elsívárosodás, szociális visszahúzóds	szociális interakciós zavar
<b>Kognitív</b>	figyelemzavar, munkamemóriazavar, magatartási flexibilitászavar	figyelemzavar, rövidtávú memóriazavar, munkamemóriazavar, magatartási flexibilitászavar
	szensoros-motoros kapuzási deficit (prepulse inhibíciós (PPI) zavar) látens inhibíciós zavar	

**3. táblázat.** A skizofrénia tüneteinek megfelelő magatartásváltozások MAM-E17 modellben

### 1.2.3.1. Motoros zavarok

A skizofrénia-állatmodellek egyik általánosan tanulmányozott paramétere a lokomotoros aktivitás. MAM-E17 kezelés hatására mind a spontán (Flagstad et al., 2004; Hazane et al., 2009; Le Pen et al., 2006; Le Pen et al., 2011; Ratajczak et al., 2015), mind a kiváltott aktivitás fokozódik. A kiváltó tényező lehet enyhe stressz (Flagstad et al., 2004; Le Pen et al., 2006), új környezet (új aréna), valamely DA-agonista [amfetamin, (Flagstad et al., 2004; Gill et al., 2011; Gomes et al., 2014; Lena et al., 2007; Lodge and Grace, 2007; Moore et al., 2006)], vagy NMDA receptor-antagonista [MK-801, ketamin, fenciklidin (PCP)] (Flagstad et al., 2004; Le Pen et al., 2006; Le Pen et al., 2011; Moore et al., 2006; Penschuck et al., 2006; Phillips et al., 2012b). Mind a mezolimbikus DA-rendszer hiperaktivitása, mind a glutamáterg rendszer hipoaktivitása (Tsai et al., 1995) következtében az állat hiperszenzitivitást, és így hiperreaktivitást mutat, amely hiperlokomóciót, valamint intenzív sztereotip válaszokat vált ki. Néhány korábbi életkorban elvégzett vizsgálat szerint a MAM-E17 állatok hiperaktivitása késői pubertáskorban is kimutatható (Hazane et al., 2009; Le Pen et al., 2006), pubertáskor előtt (PD42) azonban nem (Chen et al., 2014).

A hiperaktivitás egy másik formájaként a MAM-E17 modellállatok a kontrollokhoz képest gyakrabban mutatnak spontán orofacialis diszkinéziát, amely rágcsálásban és harapdáló sztereotípiákban nyilvánul meg. Ezen motoros zavart a frontális kéreg által innervált striatális régió közvetíti. MAM-E17 állatban PCP kezelést követően a zavar jelentősen fokozódik (Moore et al., 2006).

Az állatmodelleken kimutatható lokomotoros hiperaktivitás, illetve sztereotip magatartások a skizofréniában megismert pozitív szimptomák megfelelői. Skizofrén betegeknél a pszichés stressz pszichotikus tüneteket vált ki, vagy súlyosbítja azokat (Day et al., 1987). D-amfetamin beadásra hasonló hiperszenzitivitással reagálnak a betegek mind magatartásban, mind a szubkortikális DA-felszabadulás terén (Lieberman et al., 1990). Akut

PCP hatására még a stabil skizofrének állapota is súlyosbodik. A hippocampus és a PFC, valamint a két terület közti interakció patológiája ebben fontos szerepet játszik (Jodo, 2013).

Bár ismert, hogy a skizofréria pozitív szimptomáinak megjelenése pubertáskorra, illetve fiatal felnőttkorra tehető, a MAM-E17 modell irodalmában elenyésző azon vizsgálatok száma, amely a hiperaktivitás pubertáskor előtti megjelenésére fókuszál. Tudomásunk szerint a sztereotip magatartásokat csak a fentebb említett egyetlen esetben vizsgálták, kizárólag felnőtt állatokon. A MAM-E17 állatok korábbi életkorokban mutatott sztereotip magatartásairól nincs irodalmi adat, olyan kísérletsort pedig nem végeztek, amely ugyanazon állat magatartásváltozásait prepubertás, pubertás és felnőttkoron keresztül végigkövette volna. Egy megfelelő idegfejlődési modelltől azonban elvárható a tünetek diakronikus megjelenítése.

### **1.2.3.2. A központi idegrendszer szűrő mechanizmusai**

A szenzoros-motoros kapuzó mechanizmusok az agy információfeldolgozásának azon komponensei, amelyek az organizmus számára lehetővé teszik, hogy a környezetből érkező számtalan információ közül kiválassza a lényegeseket, és minden mást kizárjon. Ezzel biztosítják, hogy csak a fontos ingerek léphessenek az effektoros pályára. E mechanizmusok a megrezzenési reakció és annak prepulzív gátlásos paradigmája segítségével vizsgálhatók.

A megrezzenési (startle) reakció egy hirtelen megjelenő, nagy intenzitású inger által kiváltott védekező reflex, amely a folyamatban levő magatartást felfüggeszti, és jellegzetes válaszmintázatot generál (a törzs-, nyak- és az arcizmok kontrahálódnak, illetve ezt néhány ms-től néhány percig tartó freezing követi). Állatkísérletekben a reakciót általában akusztikus inger segítségével váltják ki (akusztikus startle reflex, ASR). Amennyiben a megrezzenést kiváltó ingert rövid időintervallummal egy kisebb intenzitású, megrezzenést nem kiváltó inger előzi

meg, az említett motoros válasz nagysága lecsökken. Ez a prepulzív gátlás jelensége (prepulse inhibíció, PPI).

A megrezzenési reakció prepulse inhibíciós (PPI) paradigmában történő vizsgálata tehát a szenzoros-motoros kapuzó folyamatok működését tükrözi (Hoffman and Ison, 1980). A jelenség ugyan nem specifikus skizofréniára, azonban mivel különböző fajok között neurobiológiai homológiát mutat, ezért skizofrénia-állatmodelleken validáló tesztként alkalmazzák (Braff et al., 2001). A felnőtt MAM-E17 állat megrezzenésének amplitúdója önmagában nem változik, PPI válasza azonban lecsökken (Bator et al., 2015; Hazane et al., 2009; Le Pen et al., 2006; Mackowiak et al., 2014; Moore et al., 2006). A MAM-kezelt állat szenzoros-motoros kapuzó mechanizmusai tehát zavart szenvednek.

A PPI zavar megjelenése szintén pubertáskorra tehető. Bár létezik adat a MAM-kezelt állatok fiatalkori PPI-járól (Le Pen et al., 2006), ugyanazon állat PPI zavarának életkor szerinti megjelenését eddig még nem vizsgálták.

Skizofréniában bizonyított a szenzoros-motoros kapuzási deficit megléte (Braff et al., 2001). Ennek a szűrő funkciónak az elégtelensége hozzájárulhat a szenzoros túltöltöttséghez (flooding), amely végül kognitív fragmentációt, gondolkodási zavarokat és egyéb pszichotikus tüneteket eredményezhet (Geyer et al., 2001). A PPI működésének tesztelése a betegeknél általánosan alkalmazott vizsgálati módszer.

A lokomotoros aktivitás (Mogenson and Yang, 1991) és a PPI (Swerdlow et al., 2001) kialakításában középagyi és agytörzsi neurális körök játszanak szerepet, amelyek válaszait előagyai és limbikus struktúrák módosítják. Ennek megfelelően a modellben megfigyelhető működési zavarok a szabályozó körök eltéréseit jelezhetik, amelynek háttérében a limbiko-kortikális körök és az általuk szabályozott mezolimbikus DA-rendszer zavarai állhatnak (Braff et al., 2001). A megnövekedett DA-szint hiperaktivitást (Mogenson and Yang, 1991) és PPI deficitet (Braff et al., 2001) idéz elő.



A központi idegrendszer szűrő mechanizmusai a szenzoros feldolgozás, illetve szenzoros kapuzás szintjén is vizsgálhatók. A szenzoros kapuzás olyan neurológiai folyamatokat jelent, amelyek a környezeti ingerek közül kiszűrik a felesleges vagy szükségtelen ingereket (Freedman et al., 1987) megakadályozva a magasabb agyi központok irreleváns információk okozta túlterhelését. A szenzoros feldolgozás vizsgálata történhet látens inhibíciós paradigmában, amely során a lényegtelen stimulusnak történő korábbi kitettség megakadályozza a kondicionált asszociációt. A hippocampushoz kötött látens inhibíció csökkenése szintén kimutatható a MAM-E17 állatokban (Flagstad et al., 2005; Lodge et al., 2009), amely megfigyelhető betegek esetén is (Vaitl et al., 2002). A szenzoros információk kiszűrésének zavara állhat a skizofrénia pozitív tüneteinek hátterében (Lodge et al., 2009).

A szenzoros feldolgozás kiváltott potenciál analízissel is vizsgálható. Bár ezek nem valódi magatartási tesztek, mégis itt tárgyaljuk, mivel ezek is a szűrő mechanizmusok közé tartoznak.

A szenzoros kapuzás gyakran alkalmazott vizsgálati módja a páros klikk paradigma (paired-click paradigm). A vizsgálatban két klikkingert alkalmaznak 500 ms intervallummal. Megfelelő szenzoros kapuzás esetén a második klikk kikapuzódik, mivel felesleges ingert jelent. Embernél eseményfüggő potenciál (event-related potential, ERP) elvezetésekor a kapuzás a klikket 50 ms-mal követő P50-es komponensben jelentkezik. Megfelelő szenzoros kapuzás esetén a P50 hullám kis amplitúdójú, míg a nagy amplitúdó a kapuzás zavarát jelzi (Freedman et al., 1987). Normálisan az amplitúdócsökkenés mértéke 80-90 %, skizofréniaiban azonban csak 10-20 %. A P50 kapuzási deficit az egyik legjobban megalapozott skizofréniahoz köthető endofenotípus (Adler et al., 1982). A MAM-E17 modellállatokon végzett eseményfüggő potenciál vizsgálatok az N40 komponens zavarát jelezték (Kohlhaas et al., 2015), amely a humán P50 komponensnek (Adler et al., 1982) feleltethető meg.

MAM-E17 állatban a két hang tesztben (two-tone test) vizsgált auditoros kiváltott potenciálban (AEP) számos agyterületen eltérés mutatkozott (Ewing and Grace, 2013), ami jelzi, hogy MAM-E17 állatban zavart az auditoros információfeldolgozás. Az AEP-t a neuronok szinkron aktivitása hozza létre. Valamely komponens hiánya egy specifikus területen az interneuronok hibás működésére visszavezethető koordinálatlan neurális aktivitás következménye.

A hibás auditoros diszkrimináció kimutatható mismatch negativitás (mismatch negativity, MMN) vizsgálatával. A MMN feltehetően valamely inger rövidtávú memórianyomának meglétét tükrözi, miközben egy deviáns ingert prezentálnak. Ez egy automatikus válasz, amely nem igényli az ingerre irányuló figyelmet. ERP hullám mind a standard, mind a deviáns inger hatására generálódik egy a stimulus megjelenését követő 100-200 ms-os időablakban. Vizsgálata hagyományosan az auditory odd-ball paradigmában történik, amelyben random jelennek meg a gyakran ismétlődő standard és a ritka deviáns ingerek. Skizofréneknél a MMN amplitúdója lecsökken (Javitt et al., 1993; Umbricht and Krljes, 2005). Hasonlóan, MAM-E17 állatoknál szintén eltérés mutatkozik a mismatch negativitásban (Kohlhaas et al., 2015).

### **1.2.3.3. Kognitív funkciók**

A skizofrénia kezelésében a legnagyobb hiányosság a kognitív tünetek terén figyelhető meg, pedig legnagyobbbrészt ezek határozzák meg a betegség kimenetelét és a betegek funkcióképességét (Cannon, 2015; Green, 1996).

A MAM-E17 modell a legtöbb más modellel ellentétben számos skizofréniaában fellelhető kognitív zavart mutat. Ide sorolható a figyelem (Flagstad et al., 2005; Lodge et al., 2009; Mar et al., 2017; Talamini et al., 2000), a munkamemória (Brown et al., 2013;

Gourevitch et al., 2004), valamint a magatartási flexibilitás zavara (Featherstone et al., 2007; Flagstad et al., 2005; Gastambide et al., 2012; Gomes et al., 2014; Hazane et al., 2009; Moore et al., 2006). A MAM-E17 állatban megfigyelhető spontán és a tanult viselkedések frontális kérgi diszfunkcióra utalhatnak, ami skizofréniában is jellemző. A felnőttkori munkamemória zavarok hátterében a hipocampo-prefrontális hálózat rendellenes működését feltételezik (Flagstad et al., 2004; Gourevitch et al., 2004; Lavin et al., 2005).

A NIMH kiemelten foglalkozik mentális betegségek, köztük a skizofréniára kognitív szimptomáinak vizsgálatával. A „Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia” (MATRICS) nevű kezdeményezése megnevezett 7 kognitív domént, amelyek érintettek skizofréniában és létrehoztak egy standard tesztkészletet, amelyet a kognitív funkciókat fokozó szerek tesztelésénél alkalmaznak („MATRICS Consensus Cognitive Battery”, MCCB; (Nuechterlein et al., 2008)). A 7 megnevezett kognitív domén a következő: figyelem és éberség, munkamemória, problémamegoldó képesség, információfeldolgozás sebessége, vizuális tanulás és memória, szociális kogníció (valamint verbális tanulás és memória). A preklinikai állatkísérletekben történő drogtesztelésekhez az ember-állat transzlációs rés csökkentésének érdekében létrehozták ugyanezen tesztkészlet állatkísérletes megfelelőjét, amelyet a “Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia” (CNTRICS) nevű kezdeményezés foglal össze (Moore et al., 2013; Nikiforuk, 2018). Az irodalomban található eddig elvégzett tesztek nagy részét azonban a CNTRICS nem fogadja el kellő hatékonyságú tesztként.

**1. Figyelem és éberség.** A figyelmet és éberséget vizsgáló 5-choice serial reaction time task (5-CSRTT) (Featherstone et al., 2007) a humán continuous performance task (CPT) rágcsálókra alkalmazható verziója (Robbins, 2002). Ez a teszt a pontosságot, impulzivitást, motivációt és perszeverációt egyszerre vizsgálja. Ebben a feladatban a MAM-kezelt állatok a

perszeveratív válaszok gyakoriságát kivéve nem mutatnak eltérést a kontrollhoz képest, a skizofrének teljesítménye azonban a CPT tesztben csökkent figyelemről tanúskodik (Chen and Faraone, 2000). Mivel a 5-CSRTT az éberséget nem vizsgálja, a CNTRICS ezzel szemben a CPT teszt rágsálókra kifejlesztett újabb verzióját, a rodent continuous performance testet (rCPT) támogatja, amelyben a MAM-E17 állatok csökkent teljesítményt nyújtanak (Mar et al., 2017). Ezzel szemben a fenntartott figyelem tesztben (sustained attention task),(amelyet a CNTRICS nem javasol,) a MAM-kezelt állatok figyelmi funkciói megfelelően működnek (Howe et al., 2015).

**2. Információfeldolgozás sebessége.** A 5-CSRTT a válaszlatencia mérése által az információfeldolgozás sebességéről is tájékoztat. Skizofréniában fontos kognitív zavart jelent az információfeldolgozási sebesség (Burton et al., 2013; Knowles et al., 2010). A MAM-E17 állatok azonban a 5-CSRTT-ban tendenciózusan korai válaszokat adtak. Hasonlóan, a CNTRICS listáján nem szereplő, válaszgátlást vizsgáló tesztben (differential reinforcement of a low rate of response task (DRL)), amelyben az állatnak meg kell tanulnia rövid ideig (20s) késleltetni az ingerre adott válaszát (Featherstone et al., 2007), a modellállatoknál lerövidül a válaszig eltelt időintervallum. Ennek háttérében azt feltételezik, hogy a MAM-kezelt állatok túlbecsülik az idő múlását, akárcsak a skizofréniás betegek (Elvevag et al., 2003). Ezek a tünetek az irodalmi adatok alapján a PFC működési zavarát jelzik (Chudasama et al., 2003).

**3. Problémamegoldó képesség.** A problémamegoldás képességét vizsgáló humán Wisconsin kártyarendezési teszt, valamint az MCCB által javasolt útvesztő tesztek (Neuropsychological Assessment Battery, mazes subtest) rágsálókra átültethető formája a figyelemváltásos feladat (attentional set-shifting task). Ennek során a MAM-E17 modellállat a reverz tanulásban és az extradimenzionális váltást igénylő próbában (extradimensional set

shifting) is a kontrollnál több gyakorlást igényel (Featherstone et al., 2007; Gastambide et al., 2012; Gomes et al., 2014).

A problémamegoldó képesség vizsgálatára a CNTRICS a figyelemváltásos feladat mellett a reverz tanulási tesztek is javasolja. A MAM-E17 állatok a magatartási flexibilitást vizsgáló reverz tanulási tesztekben szintén csökkent teljesítményt nyújtanak (Moore et al., 2006). Táplálékmotivált alternáló Y-maze tesztben - amely a humán téri munkamemória vizsgálat állatkísérletes megfelelője - a MAM-kezelt állatok a kontrollhoz képest gyorsabban sajátítják el a kiinduláskor felállított szabályrendszert, azonban egy reverz paradigmában több gyakorlásra van szükségük (Moore et al., 2006). A reverz tanulásbeli nehézségek kimutathatók az úsztatási teszt (Morris water maze) reverz tanulási paradigmájában is (Flagstad et al., 2005). Ez a deficit a frontális lebeny léziójához köthető és skizofrén betegeknél is megfigyelhető (Elliott et al., 1995). A PFC léziója rontja a stratégiaváltás képességét (Birrell and Brown, 2000) és fokozza a perszeveratív viselkedést primátában (Dias et al., 1996) és emberben (Owen et al., 1993). A skizofrének ennek megfelelően a Wisconsin kártyarendezési teszt extradimenzionális paradigmájában szintén gyengébben teljesítenek (Tyson et al., 2004).

**4. Vizuális tanulás és memória.** A vizuális tanulás és memória vizsgálata emberben a Rövid Téri-Vizuális Memória Teszt (BVMT-R) segítségével történik. Ennek állatkísérletes megfelelője lehet a tárgyfelismerési teszt (object recognition). Ez azon alapszik, hogy az állat az új tárgy felé természetes preferenciát mutat, ezért ha emlékszik valamire, amit korábban látott, kevesebb figyelmet fordít rá. A MAM-kezelt állatok a kontrollal szemben nem mutattak preferenciát az új tárgy iránt és az előteszt során is kevesebb ideig vizsgálták a tárgyat (Flagstad et al., 2005). Alacsony prediktív validitása és túlzott egyszerűsége miatt azonban ez a teszt nem szerepel a CNTRICS listáján. Helyette a páros asszociatív tanulási tesztet (paired

associative learning (PAL) Task) javasolja, amelyet azonban MAM-E17 modellen még nem vizsgáltak.

Az Y-maze-ben végzett téri felismerő memória (spatial recognition memory) teszt szintén az újdonság explorálását feltételezi. Ez a teszt a hippocampus megfelelő működését igényli. Pubertáskor előtt még éretlen a hippocampus (Martin and Berthoz, 2002) és a hippocampo-prefrontális hálózat, így gyenge a téri navigációs képesség. Ezért egészséges állat fiatal korban nem tesz különbséget az Y-maze már ismert és még ismeretlen karjai között. Felnőttkorban azonban, amikor a hippocampus és a hozzá köthető funkciók már kialakultak, az egészséges állat az új kar felé nagyobb érdeklődést mutat. A MAM-kezelt állatok ezzel szemben nem mutattak preferenciát az új kar irányában (Gastambide et al., 2015; Hazane et al., 2009; Le Pen et al., 2006). Ez a magatartás jelzi, hogy pubertás kor alatt nem alakultak ki a hippocampális-neokortikális útvonalhoz kötődő téri felismerő memória képességek.

**5. Munkamemória.** A téri munkamemóriazavart megfigyelték Y-maze-ben (Hazane et al., 2009), illetve cross maze-ben végzett spontán alternációt vizsgáló tesztben (Brown et al., 2013). A MAM-E17 modell más hippocampushoz köthető téri munkamemóriát vizsgáló tesztekben, a 8 karú labirintus tesztben (radial arm maze, RAM) (Gourevitch et al., 2004), valamint a rejtett platformos Morris féle úsztatási tesztben (Gastambide et al., 2015; Hazane et al., 2009; Ratajczak et al., 2015; Snyder et al., 2013) szintén csökkent teljesítményt nyújt, a PFC és a hippocampus közti kapcsolat gyengülésének megfelelően. Máskor azonban a rejtett fix platformos Morris féle úsztatási tesztben a MAM-E17 állatok nem mutattak tanulási zavart (Flagstad et al., 2005). Előbbiek közül a CNTRICS csak a RAM tesztet fogadja el.

Általánosságban tehát, ahogy a skizofréniában szenvedő betegek a téri munkamemória tesztben gyengébben teljesítenek (Park and Holzman, 1992), a MAM-E17 állatok térbeli tájékozódása is gyengébbnek tűnik. A nem téri, látható platformos Morris féle úsztatási

tesztben (visible platform Morris water maze) azonban szintén csökkent tanulási képességeket mutattak (Gastambide et al., 2015).

Ezzel szemben a zárt T-maze-ben végrehajtott táplálékmotivált diszkriminációtanulási tesztben (visual discrimination learning in enclosed T-maze) a MAM-E17 állatok nem mutattak teljesítményzavart (Gastambide et al., 2015). Hasonlóan, a CNTRICS listáján szereplő, a célirányult munkamemóriát vizsgáló delayed non-match-to-position (DNMTP) feladatban a MAM-kezelt állatok a kontrollokhöz hasonló teljesítményt nyújtottak (Flagstad et al., 2005).

**6. Szociális kogníció.** A szociális kogníciót a MATRICS a kognitív tünetek közé sorolja, mi azonban itt, a skizofrénia harmadik nagy tünetcsoportjaként külön tárgyaljuk.

Összegezve tehát a MAM-E17 modellen végzett számos kognitív funkciót vizsgáló teszt között csak néhány olyat találunk, amelyet a CNTRICS is elfogad, ezeket is a legtöbb vizsgálathoz hasonlóan csak felnőtt állatokon végezték (Featherstone et al., 2009; Gourevitch et al., 2004). A fiatal állatok kognitív képességeiről csak kevés adat található, olyan vizsgálatsort pedig egyáltalán nem végeztek, amelyben a kognitív funkciók életkor szerinti változásait prepubertás, pubertás és felnőttkorban végigkövették volna.

#### **1.2.3.4. Szociális magatartás**

Betegeken a szociális kogníció vizsgálatára az MCCB a Mayer-Salovey-Caruso Érzelmi Intelligencia Tesztet (MSCEIT) javasolja. Ennek állatkísérletes megfelelője a CNTRICS által támogatott 3 kamrás szociabilitási/szociális preferencia teszt (three chamber

sociability/social preference test), azonban MAM-E17 állatokat ebben a tesztben még nem vizsgáltak.

Az eddig elvégzett szociális interakciós tesztekben a két idegen állat egy arénában 10 percig szabadon mozoghatott. A MAM-E17 modellállat szignifikánsan kevesebb aktív interakciót mutatott, azaz kevesebbszer közeledett a számára idegen társához, míg a passzív interakcióban nem volt eltérés, tehát a másik állat közeledését eltűrte (Flagstad et al., 2004). A szociális interakció hiánya MAM-E17 modellben mind pre-, mind posztpubertás korban kimutatható (Hazane et al., 2009; Le Pen et al., 2006), a humán betegséghez hasonlóan, ahol ez a negatív tünet már fiatalon előre jelzi a skizofrénia későbbi kialakulását (Jones et al., 1994).

A skizofrénia negatív szimptomáit összefüggésbe hozzák a prefrontális diszfunkcióval, valamint a kortiko-talamo-kortikális köröket érintő kiterjedt szürke és fehérállománybeli rendellenességekkel (Wible et al., 2001).

### **1.3. A MAM-E17 modellállatok tulajdonságainak öröklődése**

Míg a skizofrénia az átlagos populációban 1% valószínűséggel jelenik meg, addig a betegek családtagjainál ez az esély jóval magasabb (Pogue-Geile and Gottesman, 1999). Ikervizsgálatok és adoptálási vizsgálatok bizonyították, hogy a rokonoknál jelentkező magasabb prevalencia nem csupán a közös környezeti körülményeknek köszönhető, hanem a genetikai állomány hasonlóságának is (Cannon et al., 1998; Kety, 1988).

Mivel a skizofrénia kialakulásában a genetikai faktorok fontos szerepet játszanak, egy megfelelő állatmodellről is elvárhatunk hasonlót. Az újabb vizsgálatok eredményei azt jelezték, hogy a MAM epigenetikus szinten hat (Bator et al., 2015), ezért joggal feltételezhető, hogy hatása öröklődhet. Perez és munkatársai megvizsgálták a MAM-E17 kezelés esetleges következő generációs hatásait. Az F2 és F3 generáció hím utódainak egy része mutatta a



skizofréniaszerű szimptomákat. Az F2 generációban ha az egyik szülő MAM-kezelt volt, megnövekedett a VTA spontán aktív DA-erg neuronjainak száma, továbbá a ventralis hippocampus területén lecsökkent a PV expresszió (Perez et al., 2016). Az F3 generációban szintén kimutatható volt a VTA populációs aktivitásnövekedés, függetlenül attól, hogy az ő szüleinél jelentkezett-e. Ezek a megfigyelések megegyeznek a skizofrénia-szerű fenotípusok transzgenerációs öröklődésével. Ezek szerint az F2 generációnál nem biztos, hogy megjelenik a skizofrénia-szerű fenotípus, viszont hajlamot mutat annak kialakítására. Ezért az F2 generáció alkalmas lehet a betegség kialakulását elősegítő környezeti rizikófaktorok tanulmányozására (Perez et al., 2016).

Ezen eredmények alapján a MAM-E17 modell nemcsak magatartásbeli, szövettani és neurofiziológiai elváltozásaiban követi a skizofrénia jellegét, hanem genetikai szinten is. Ez tovább erősíti a modell transzlálhatóságát.

#### **1.4. A MAM-E17 modellállatok kezelése**

Az utóbbi években jelentős figyelem irányul a MAM-E17 modell prediktív validitására, ezért egyre több kísérletben vizsgálják a modellállatok által mutatott tünetek, illetve neurofiziológiai elváltozások kezelhetőségét.

Ezek során kimutatták, hogy a skizofrénia pozitív tüneteinek megfelelő magatartások MAM-kezelt állatoknál akut i.p. antipszichotikum kezelés hatására enyhültek. A spontán, illetve MK-801 által kiváltott lokomotoros aktivitásnövekedés haloperidol, clozapin, illetve risperidon i.p. injekcióját követően dózistól függő mértékben javult (Le Pen et al., 2011). A parciális agonista aripiprazol akutan alkalmazva, illetve krónikus kezelést követően csökkentette a VTA spontán aktív DA-sejtjeinek számát (Sonnenschein et al., 2019).

A PFC neurofiziológiai eltérései a DA-rendszer manipulálásával helyreállíthatóknak bizonyultak. Az mPFC-be reverz mikrodialízissel bejuttatott kisdózisú DA, a D1 DA-receptor antagonistá, illetve D2 DA-receptor agonista quinpirol hatására helyreállt a lassú oszcilláció, a VTA-stimulációra adott válasz, illetve lecsökkent a kiváltott LTP nagysága (Goto and Grace, 2006). A szisztémás D4 DA-receptor agonista kezelés fokozta a MAM-E17 állatok kérgi és hippocampális területeinek csökkent gamma-ritmusát (Kocsis et al., 2014).

A reverz tanulásban fontos szerepet játszó PFC és hippocampus területén a mGlu5 immunreaktivitás MAM-E17 állatoknál lecsökken. Az mGlu5-receptor pozitív allosterikus modulátora (LSN2463359) orálisan beadva képes javítani a MAM-kezelt állatok reverz tanulási zavarát figyelemváltásos feladatban (attentional set-shifting task) (Gastambide et al., 2012). A mGlu5-receptorok feltehetően a csökkent működésű NMDA-receptorok aktivitásának fokozása által fejtik ki kognitív javító hatásukat. Ehhez hasonlóan a (metabotrop) mGluR2-agonista/mGluR3 antagonistá (LY395756) kezelés fiatal MAM-E17 állatoknál helyreállította a csökkent NMDAR-expressziót a PFC-ben. A szubkrónikus kezelés javította a tanulási és a kognitív flexibilitási zavarokat cross-maze alapú set-shifting feladatban (Li et al., 2017).

A MAM-E17 modellen megfigyelhető zavarok a skizofrénia GABA-erg hipotézisének megfelelően a GABA-erg rendszer aktivitásának befolyásolásával is javíthatók. A GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha 5$  alegységére szelektív pozitív allosterikus modulátor (SH-053-2'F-R-CH3) szisztémás, ill. ventrális hippocampusba történő beadását követően akutan csökkenti a VTA spontán aktív DA-sejtjeinek számát, valamint az amfetamin által kiváltott hiperlokomóciót (Gill et al., 2011). Ezek a GABA<sub>A</sub>-receptorok a hiperaktív piramissejteken található, amelyek gátló bemenetének helyreállításával normalizálódik az általuk szabályozott DA-rendszer működése. Ez a lelet igazolja Lodge és Grace működési hipotézisét, amely szerint a modellen megfigyelt zavarok a hippocampus túlaktivált állapotára vezethetők vissza (Grace, 2010; Lodge and Grace, 2008, 2011). Ezt az elképzelést a Lodge munkacsoport két további

kísérletben is alátámasztja. Az egyik esetben GABA-erg prekursor sejteket transzplantáltak 40-45 napos MAM-E17 modellállatok ventrális hippocampusába. Ezek a sejtek a megfelelő helyre vándorolva képesek voltak érett interneuronokká differenciálódni, majd szinapszisokat képezni a már meglévő neuronokkal. Két hónap elteltével a hippocampus funkciója helyreállt, az általa szabályozott DA-erg neuronok aktivitása pedig normalizálódott (Perez and Lodge, 2013). A másik kísérlet azon alapult, hogy az agyi véráramlás pozitron emissziós tomográfiával (PET) történő vizsgálata alapján emberben a vagus ideg stimulációja csökkenti a hippocampus aktivitását (Henry, 1982). MAM-E17 állatban ennek megfelelően a két hétig tartó krónikus vagus stimuláció szintén csökkentette a ventrális hippocampus piramissejtjeinek aktivitását valamint a VTA DA-erg sejtjeinek hiperaktivitását (Perez et al., 2014).

Az utóbbi években a skizofrénia kezelésére új lehetőségként a prevenció került előtérbe. Ennek megfelelően a MAM-E17 modellen is vizsgálták a fiatalkori beavatkozások hatását a később jelentkező elváltozásokra. Az egyik ilyen kísérletben a MAM-E17 állatok posztnatális (postnatal day, PD) 31-40 napos korukban orálisan szorongáscsökkentő diazepamot kaptak. A kezelés megakadályozta a későbbi hiperdopaminergiát és csökkentette az amfetamin által kiváltott fokozott válaszadást (Du and Grace, 2013). Más esetben az egy hétig tartó PD23-29, illetve a PD63-69 napos korban történő valproinsav kezelés, amely a hiszton metilációt gátolja, megakadályozta MAM-E17 állatoknál a PD70 napos korban mért PPI csökkenését, valamint a hiszton H3 metilációt és a HDAC2-szintjének növekedését a felnőtt mPFC-ben (Bator et al., 2015; Mackowiak et al., 2014). A PD23-29 napos korban alkalmazott környezetgazdagítás szintén megakadályozta a későbbi életkorokban mind a magatartási zavarok megjelenését, mind az mPFC GAD67 mRNS- és proteinszintjének csökkenését (Bator et al., 2018).

Az eddigi vizsgálatok megerősítik a MAM-E17 modell prediktív validitását, ami tovább növeli a modell megbízhatóságát.

## 2. Célkitűzés

A skizofrénia kezelése napjainkban is komoly problémát jelent. A terápiás hatékonyság fokozása érdekében elengedhetetlen a betegség állatmodelleken történő vizsgálata. A MAM-E17 modell egy validált idegfejlődési modell, amely eddigi irodalma alapján ígéretes eszköznek tűnik a további vizsgálatokhoz. A preventív kezeléseket előkészítő állatkísérletekhez fontos ismerni az állatmodellek által bemutatott skizofrénia tünetekre emlékeztető magatartásváltozások életkorhoz köthető megjelenését. Ehhez szükség lenne egy, a skizofrénszerű szimptomák pubertáskori fejlődésére irányuló komplex, átfogó vizsgálatosra, azonban napjainkig ilyet nem végeztek. Ezért a jelen kísérletek célja a MAM-E17 modell több életkoron átívelő (prepubertás, pubertás és felnőttkor) átfogó magatartási vizsgálata, amely a skizofrénia betegség tüneteinek széles spektrumát lefedi.

A vizsgált magatartások a következők voltak:

1. A spontán lokomotoros aktivitást open field teszt (OPF) segítségével vizsgáltunk, amely során értékeltük az állatok sztereotip magatartásait is (ágaskodás, mosakodás, szaglászás).
2. A szorongás vizsgálatára az emelt keresztpalló tesztet (EPM) alkalmaztuk, emellett az OPF teszt eredményeit is elemeztük szorongás szempontjából is.
3. A szenzoros-motoros kapuzó mechanizmusokat a startle reakció prepulse inhibíció paradigmájában (PPI) monitoroztuk.
4. A motoros koordinációs képességek értékeléséhez rotarod tesztet alkalmaztunk.
5. A kognitív képességeket 8 karú labirintus tesztben (RAM) vizsgáltuk.

A MAM-E17 modellállatok agyában (elsősorban a hippocampusban) található strukturális elváltozások felderítéséhez szövettani analízist végeztünk.

## 3. Kísérleti módszertan

### 3.1. Kísérleti állatok

A MAM-E17 modellállatokat saját laborunkban hoztuk létre Grace és Lodge metodikája alapján (Lodge, 2013; Lodge and Grace, 2007; Moore et al., 2006). 41 nőstény és 19 hím Wistar-patkányt pároztattunk (Charles-River, Magyarország). A vemhes nőstények a gesztációs 17. napon (E17) intraperitoneálisan MAM (MRIGlobal Chemical Carcinogen Repository, Kansas City, Missouri; 25 mg/kg fiziológias sóoldatban oldva) vagy vehikulum (0,9 % fiziológias sóoldat) injekciót kaptak. Az utódokat 3-4 hetes korukban választottuk el az anyától.

Az állatházban állandó,  $22 \pm 1$  °C hőmérsékletet,  $55 \pm 10\%$ -os páratartalmat, és 12 órás ciklusokban váltakozó fény-sötét periódust (7:00/19:00) biztosítottunk. Az állatok standard laboratóriumi rágeszlőtápot (Charles-River Magyarország Kft., Budapest) és csapvizet fogyaszthattak *ad libitum*. (Kivéve a RAM teszt idején, amikor a kísérleti állatok tápot csak korlátozott ideig kaptak.)

Az állatok tartása során az egyetemi (BA02/2000-8/2012, BA02/2000-64/2017), 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.

A kísérletekben hím utódokkal dolgoztunk. A lokomotoros aktivitást, szorongást, a rotarodon nyújtott teljesítményt valamint a szenzoros-motoros kapuzó mechanizmusokat ugyanazon állatokon vizsgáltuk 3 különböző életkorban, prepubertás, késői pubertás és felnőtt korban (MAM-E17: n=19, ill. kontroll: n=22). A kognitív képességek vizsgálatakor figyelembe

kellett vennünk, hogy az ismételt találkozás ugyanazon paradigmával (tanulási transzfer) befolyásolja az állatok teljesítményét. Ezért a kognitív képességeket vizsgáló RAM tesztet mindhárom életkorban más-más állatsoporton végeztük (kontroll: prepubertásban n=12, pubertásban n=9, és felnőttkorban n=11; ill. MAM-E17: prepubertásban n=14, pubertásban n=9, és felnőttkorban n=15).

A pubertáskor egyik definíciója szerint egy fejlődési periódust jelent, amely a szexuális érés kezdetével indul (Baxter-Jones, 2008; Korenbrot et al., 1977) és a reprodukciós képesség elnyerésével fejeződik be (Ojeda et al., 1980). A pubertáskor hím patkányokban a posztnatális 40-45. naptól (PD 40-45) (Gomez et al., 2004) a posztnatális 60-70. napig (PD60-70) (Baron et al., 2016; Gomez et al., 2004; Parker, 2016) tart. A pubertáskor 3 szakaszra osztható: korai, közép és késői pubertáskor (Ojeda et al., 1980; Renard et al., 2014). Utóbbi az 56-70. napig (PD56-70) eltart (Parker, 2016), és a posztnatális 70. napot (PD70) már gyakran fiatal felnőttkorként említik az irodalomban (Campion et al., 2013; Ellenbroek et al., 1998; Klein and Romeo, 2013).

Mindezen ismeretek alapján kísérleteinket a következő életkorokban végeztük: prepubertáskor, amely átfedhet a korai pubertáskorral (4-5 hét = PD28-42, ezt a későbbiekben prepubertáskornak nevezzük), késői pubertáskor átfedésben a fiatal felnőttkorral (8-9 hét = PD56-70, ezt késői pubertáskorként említjük) és felnőttkor (14-15 hét = PD98-112).

A magatartási teszteket a nappali ciklusban végeztük 08:00 és 16:00 óra között. Egy-egy kísérletsorozat 2 hétig tartott.

## **3.2. Neurológiai vizsgálatok**

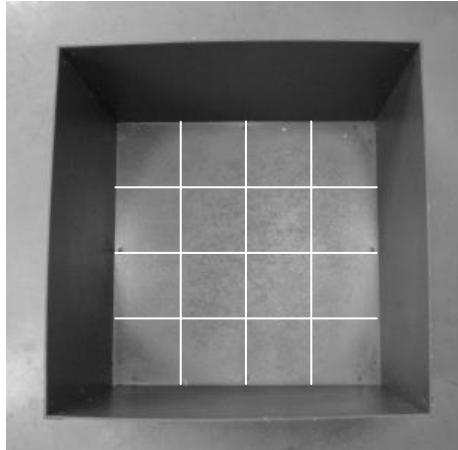
Annak ellenőrzésére, hogy a MAM-kezelés hatással van-e a motoros képességekre, neurológiai vizsgálatokat végeztünk. Ennek során monitoroztuk az izomtónust, a vizuális és proprioceptív ráhelyezési (placing) reflexeket, illetve a végtagok koordinációs képességét rácson járással és a kapaszkodás vizsgálatával (Lénárd et al., 1982; Marshall et al., 1974).

## **3.3. Magatartási vizsgálatok**

### **3.3.1. Spontán lokomotoros aktivitás vizsgálata open field tesztben (OPF)**

A spontán lokomotoros aktivitást és az általános magatartást open field tesztben (OPF) vizsgáltuk (2. ábra). Az apparátus egy 50×50×40 cm-es, nyitott tetejű szürke doboz, amelynek alját virtuálisan 16 azonos méretű négyzetre osztottuk. A kísérleteket egy hangszigetelt, gyengén megvilágított szobában (40 W, vörös fény) végeztük. Az aréna fölött egy videokamerát helyeztünk el, amely rögzítette az állatok mozgását, majd ezt a Noldus EthoVision Basic software (Noldus Information Technology b.v., Wageningen, Hollandia) segítségével elemeztük.

A teszt 3 egymást követő napon történt. Az állatokat egyenként az aréna közepére helyeztük 5 perces időtartamokra (ülés). Ezen ülések alatt a Noldus rendszer rögzítette az állatok lokomotoros aktivitását és kiszámította a virtuális határvonalak átlépésének számát (kereszteзések száma, crossing), valamint az állatok által megtett utat. Az állatok magatartási mintázatait, azaz az ágaskodások (rearing), szaglászások (sniffing) és mosakodások (grooming) számát kézzel regisztráltuk.



**2. ábra.** Open field (OPF) apparátus

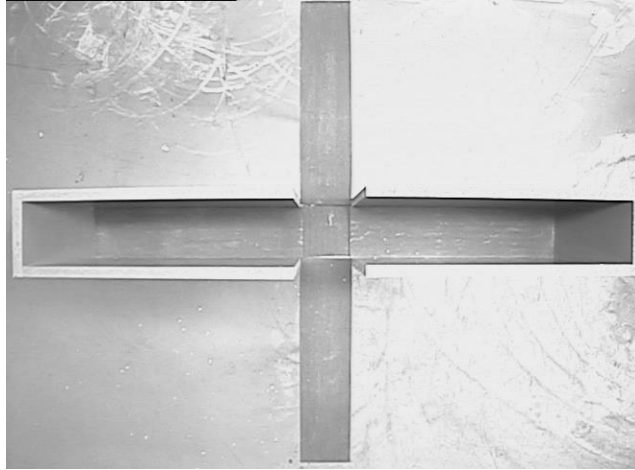
### **3.3.2. Szorongás vizsgálata**

#### **3.3.2.1. Szorongás vizsgálata emelt keresztpalló tesztben (elevated plus maze, EPM)**

Az állatok szorongását emelt keresztpalló tesztben (EPM) vizsgáltuk (3. ábra). Az apparátus két szürke pallóból áll, amelyek egy keresztet képeznek. Két egymással szemben álló kar nyitott ( $50 \times 12$  cm), kettő pedig zárt, ezek fala 40 cm magas ( $50 \times 12 \times 40$  cm), a tető nyitott. Az apparátus padlója a talaj felett 100 cm magasságban helyezkedik el. A kísérleteket egy hangszigetelt, gyengén megvilágított szobában végeztük. Az adatok rögzítése és elemzése az OPF tesztnél leírt módon történt.

Az állatokat az apparátus közepére helyeztük (centrális platform), orral valamelyik zárt kar irányában. A teszt 5 percig tartott, mialatt mértük, hogy az állat mennyi időt tölt a két nyitott karon, a két nyitott kar végén, illetve a két zárt karon. A nyitott és zárt karok területére történő belépések számát szintén elemeztük. Anxiolitikus (szorongásoldó) hatásnak azt tekintettük, ha az állat több időt töltött egy nyitott területen, ill. többször kereste fel azt.





**3. ábra.** Emelt keresztpalló (EPM) apparátus

### **3.3.2.2. Szorongás vizsgálata open field testben**

A szorongás monitorozásának az emelt keresztpalló teszt (EPM) a legmegfelelőbb módja. Azonban számos irodalmi adattal találkozhatunk a patkányok szorongásával kapcsolatban, amelyek más, szintén nyitott arénával dolgozó paradigmákból származnak. Az open field apparátus alját virtuálisan 16 négyzetre osztottuk. A 4 központi négyzet alkotta a centrális zónát, a 12 perifériás pedig a perifériás zónát. Anxiolitikus hatásnak a centrális zónában töltött idő megnövekedését tekintettük.

### **3.3.3. Akusztikus startle reflex (ASR) prepulse inhibíciójának vizsgálata (PPI)**

A prepulse inhibíció vizsgálata egy gyengén megvilágított, hangszigetelt szobában történt. A startle apparátus egy startle kamrából állt, amely egy transzducerre épült (Aluminium Single-Point Load Cell, Modell 1004, Vishay Precision Group, Malvern USA) áttetsző plexidoboz (24x14x14 cm) (4. ábra). Az akusztikus ingereket egy 24 cm-rel a doboz fölött elhelyezett hangszóró szolgáltatta. A transzducer kimenete egy 32 csatornás előerősítő egyik

csatornájához volt csatlakoztatva. Ez egy 64 csatornás analóg/digitális-konverterhez (LVC-64, Noted Bt., Pécs, Hungary) volt kötve. Az eseményeket az LVC-64 bemenetén keresztül regisztráltuk. A kísérlet során a következő stimulusokat alkalmaztuk: 1. startle pulse alone (SA), amely egyetlen nagy intenzitású hangimpulzust jelent (120 dB, 20 ms), 2. prepulse + startle pulse (PS), amely tartalmaz egy kis intenzitású hangimpulzust (75 dB, 20 ms) és egy ezt követő nagy intenzitású hangimpulzust (120 dB, 20 ms) 100 ms intervallummal, 3. prepulse alone (PA), 4. no stimulus (NS), amikor kizárólag háttérzaj volt jelen (50 dB). Prepulse alone (PA) ingeret azért alkalmaztunk, hogy meggyőződjünk róla, hogy ez az ingerintenzitás nem vált ki megrezzenési reakciót.

Egy nappal a teszt megkezdése előtt az állatokat habituáltuk a kísérleti körülményekhez. Ennek során egyesével behelyeztük őket a startle kamrába 3-3 percre háttérzaj (50 dB) prezentálása mellett. A következő napon a kísérlet 5 perces akklimatizációval kezdődött. Ezután 5 habituáló SA stimulus következett, amelyet a PPI érték kalkulálásakor nem vettünk figyelembe. Ezt 20 blokk követte, minden egyes blokkban szerepelt mind a négy ingertípus (SA, PS, PA, NS) pszeudorandom sorrendben. Az egyes ingerek közti intervallum  $15 \pm 5$  s. A teszt 16,5 percig tartott, amely során a háttérzaj végig hallható volt.

A felülatéresztő szűrővel (10 Hz) megszűrt adatokat folyamatosan regisztráltuk a kísérlet alatt. Az adatokat off-line elemeztük Linux rendszeren Matlab program segítségével írt shell scriptekkel (Petykó et al., 2015; Tóth et al., 2017). Akusztikus stimulusok hatására az állat teljes teste megrezzen, amely az elvezetett erőgörbén pozitív hullámként jelenik meg. A startle magnitúdót, mint a startle hullám csúcsát off-line elemeztük egy a hangimpulzus kezdetéhez képest meghatározott 0-100 ms időablakban és tetszőleges egységekben fejeztük ki.

A PPI-t minden egyes állatra külön határoztuk meg, mint az ASR százalékos csökkenését a prepulse + pulse stimulusra adott válaszokat összehasonlítva a pulse alone

stimulusokra adott válaszokkal a következő képlet segítségével:  $PPI\% = \{1 - [(startle\ amplitude\ prepulse + startle\ pulse\ impulsus) / startle\ amplitude\ pulse\ alone\ impulsus]\} * 100$ .



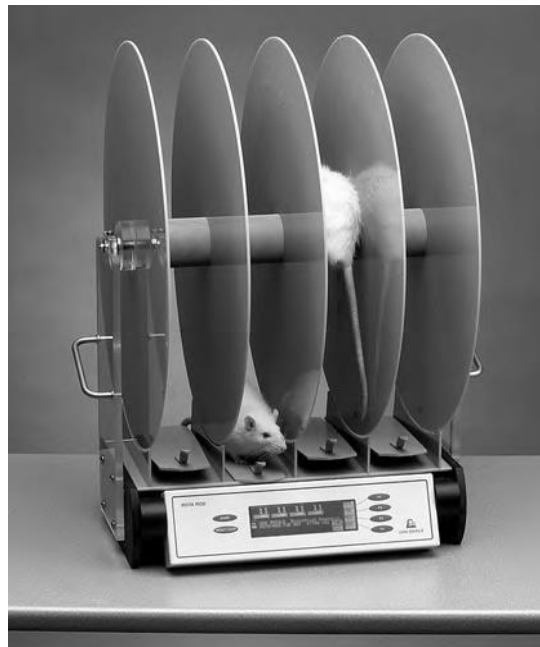
**4. ábra.** Startle kamra

### **3.3.4. Motoros koordinációs képességek vizsgálata rotarod tesztben**

A motoros koordinációs képességeket rotarod apparátussal vizsgáltuk (Ugo Basile 47700, Olaszország) (5. ábra). Ez egy 6 cm átmérőjű forgó hengerből áll, amely több részre tagolt, így egyszerre több állat vizsgálható. A forgási sebesség beállítható. A teszt során azt mértük, hogy az állatok mennyi ideig képesek a forgó hengeren tartózkodni. A kísérletet enyhén megvilágított szobában végeztük (40 W vörös fény).

A vizsgálat során a Rozas és munkatársai által leírt protokollt követtük (Rozas et al., 1997). A kísérlet előtt 1 nappal az állatokat megtanítottuk a feladatra. 5 rpm forgási sebességet

beállítva 2 percre felhelyeztük őket a hengerre. Ezt 3-szor elvégeztük 2-3 órás szünetekkel. A teszt napján az állatokat különböző forgási sebességeknél vizsgáltuk, sorban, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, és 40 rpm-nél. Minden esetben állatonként feljegyeztük, hogy az egyes sebességek esetén mennyi ideig képesek a hengeren maradni, amely maximálisan 300 secundum lehetett. Az állatok két egymást követő teszt között minimum 5 perc pihenőt kaptak, így csökkentve a stresszt és a kimerültséget.

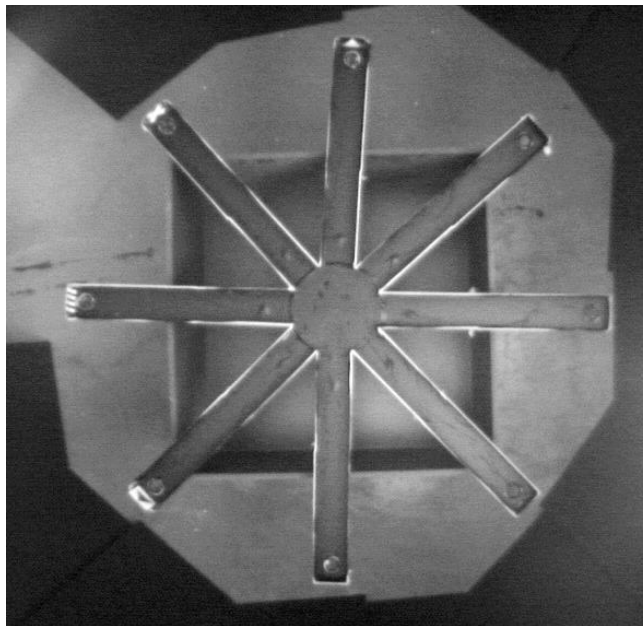


**5. ábra.** Rotarod apparátus

### **3.3.5. Kognitív képességek vizsgálata 8 karú labirintusban (radial arm maze, RAM)**

Az állatok kognitív képességeit 8 karú labirintusban vizsgáltuk (6. ábra). Az apparátus 8 db 72x10 cm nagyságú, 5 cm magas fallal körülvett karból áll, amelyek egy 27 cm átmérőjű centrális platformot vesznek körül. A karokat az óramutató járásának megfelelően számoztunk (1-8, lásd 6. ábra). A labirintust 52 cm-rel a padló fölé emeltük. A karok külső végén etetőt

helyeztünk el (5 cm átmérő, 1 cm mélység). A kísérlet során az apparátus valamely 4 karjába jutalmat helyeztünk, az állatoknak ezeket kellett megtalálniuk, és a tanulási folyamat során ezek helyét elsajátítaniuk. A tájékozódást a karokban, ill. az apparátuson kívül elhelyezett jelek (cue) segítették. A kísérletet hangszigetelt, enyhén megvilágított szobában végeztük. Az adatok rögzítése és elemzése az OPF tesztnél leírt módon történt.

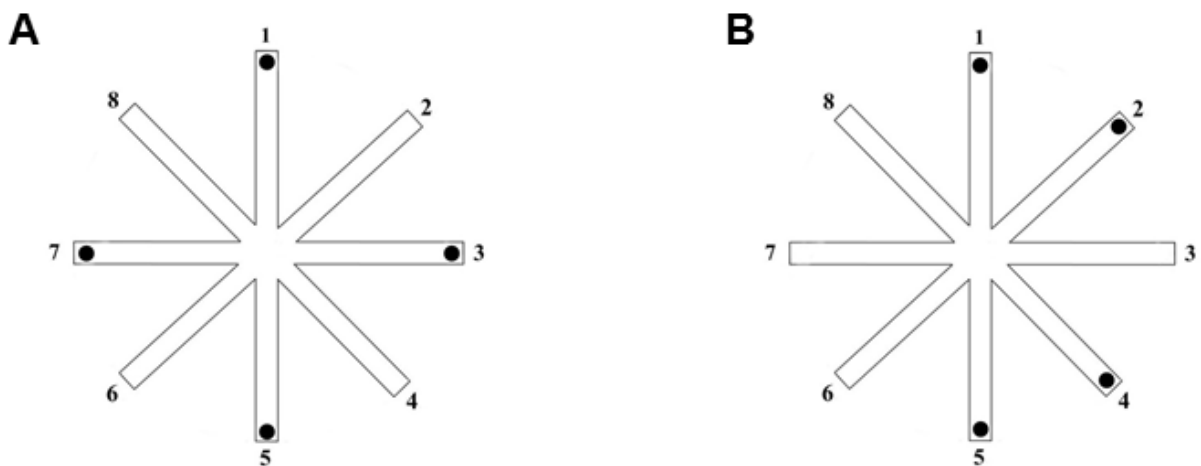


**6. ábra.** Radial arm maze (RAM) apparátus

A kísérleti időszakban az állatoktól megvontuk a táplálékot, csak a teszt során és az azt követő 1,5 órában ehettek. (Vizet ad libitum kaptak). Az állatokat egyesével az aréna közepére helyeztük, orral valamely két szomszédos kar közé fordítva. Az első napon az állatokat 5 percre az apparátusba helyeztük jutalom nélkül, hogy felderítsék az arénát és habituálódjanak a kísérleti körülményekhez. A következő napon (1. kondicionálási nap) az állatoknak meg kellett tanulni, hogy keressék az ételt az apparátusban. Ekkor 4 kar etetőjébe 1-1 pelletet helyeztünk el kereszt alakú elrendezésben (1, 3, 5 és 7-es kar) (7A. ábra) és az állatok 10 percet kaptak, hogy

megtalálják őket. Ha nem sikerült, a jutalmat az etető elé helyeztük. Az első kondicionálás csak akkor ért véget, ha az állat evett az apparátusban. Ezt követően a jutalom pontos elhelyezkedését kellett megtanulniuk. Minden ülésben maximum 10 percet kaptak, hogy megtalálják a 4 pelletet. Ha ez korábban sikerült, az ülés korábban ért véget. A kondicionálásokat addig ismételtük, amíg egyik csoport teljesítménye (amelyet a belépések számával mértünk) sem javult tovább (kritérium teljesítmény). Ekkor megváltoztattuk a paradigmát, a jutalmakat új pozícióba helyeztük (1, 2, 4 és 5-ös kar) (7B. ábra), és az állatoknak most már az új elrendezést kellett megtanulniuk (reverz kondicionálási paradigma). A kísérletet ismét több napig folytattuk, amíg az állatok teljesítménye már nem mutatott további javulást.

A kísérlet során regisztráltuk a karokba történő belépések számát és sorrendjét, és az apparátusban eltöltött időt (feladat végrehajtásához szükséges idő). Karba történő belépésnek azt tekintettük, ha az állat a kar külső felére lépett.



**7. ábra.** Jutalmak elhelyezése a RAM teszt kondicionálási (A) és reverz kondicionálási (B) paradigmájában. A, A kondicionálási szakaszban a pelleteket az 1, 3, 5 és 7-es karba helyeztük. B, A reverz kondicionálási szakaszban a jutalmak új elrendezésbe, 1, 2, 4 és 5-ös karba kerültek.

Az állatok teljesítményét az általuk elkövetett hibák számával fejeztük ki. Minden üres karba történő belépés hibának számított. A következő hibákat különítettük el: Az 1-es típusú hiba jelenti a nem jutalmazó karba történő belépést (kondicionálási paradigmában a 2, 4, 6, és 8-as kar, reverz paradigmában a 3, 6, 7, 8-as kar). A 2-es típusú hiba jelzi bármely olyan karba történő ismételt belépést, amelyben az adott ülésben már járt. A 3-as típusú hiba csak reverz paradigmában értelmezhető, ez jelenti a belépések számát olyan nem jutalmazó karokba, amelyek a kondicionálási paradigmában jutalmazók voltak (3 és 7).

### **3.4. Szövetteni vizsgálatok**

A kísérletek végeztével a patkányokat uretán segítségével túlaltattuk (20 %-os uretánoldat i. p. injekciója, 1,4 g/ttkg) és izotóniás sóoldattal transcárdialisan perfundáltuk, ezt 10 %-os formaldehid-oldat infúziója követte. Ezután az agyakat formalinba tettük. Egy héttel a fixációt követően az agyakból fagyasztás során mikrotommal 60 µm-es koronális metszeteket készítettünk, amelyeket krezil-ibolyával megfestettünk. Fénymikroszkópban vizsgáltuk a dorsalis hippocampus és a prefrontális kéreg struktúráját és kiterjedését patkány sztereotaxikus agyatlasz segítségével (Paxinos and Watson, 1997).

A szövetteni preparációt megelőzően vízkiszorításos módszerrel megmértük a teljes agy térfogatát (Rush et al., 2009). Ezt követően lemértük az agyak hosszát anteroposterior irányban, azaz a cerebrum anterior és posterior vége közti távolságot, illetve a cerebrum legnagyobb mediolateralis kiterjedését. A dorsalis hippocampus területének nagysága Moore és munkatársainak munkája alapján, a mediolateralis és dorsoventralis szegmentum hosszát jelentette a medialis habenula szintjén (Moore et al., 2006). A PFC esetén a rostralis nucleus accumbens magasságában mértük az anterior cinguláris kéreg (AC), a prelimbikus (PL) és az

infralimbikus területek (IL) kéregvastagságát (Moore et al., 2006). A fényképek Nikon Optiphot-2 mikroszkóp, és Spot Advanced 3.5.2. szoftver segítségével készültek.

### **3.5. Statisztika**

Az OPF, a sztereotip magatartások és a rotarod teszt eredményeinek analízise során az adatokat three-factor mixed ANOVA (MANOVA) segítségével dolgoztuk fel, ahol a kezelés (MAM vs. vehikulum) volt a between-subject factor, és az életkor (prepubertás, késői pubertás, felnőttkor) valamint a kísérleti nap (1. nap, 2. nap, 3. nap) a within-subject factor. Az EPM és a PPI adatai esetén a kezelés (MAM vs. vehikulum) jelentette a between-subject factort az életkor (prepubertás, késői pubertás, felnőttkor) pedig a within-subject factort. A RAM teszt adatainak elemzését kétutas ANOVA-val végeztük, itt a kezelés (MAM vs. vehikulum) és az életkor (prepubertás, késői pubertás, felnőttkor) is between-subject factor volt. Post hoc analízishez Bonferroni-tesztet végeztünk. A hippocampus vagy az mPFC kiterjedésének elemzéséhez független mintás t-tesztet alkalmaztunk. A szignifikancia szintet  $p < 0,05$ -nél határoztuk meg. A grafikonokon az átlagok  $\pm$  a standard hiba (S.E.M.) szerepelnek. A \* a post hoc teszt által kimutatott szignifikanciát jelzi.



## 4. Eredmények

A gesztációs idő hossza mindegyik anya esetén 23-24 nap volt. A MAM-kezelés az egyes almokba született utódok számát nem befolyásolta. Az utódok méretében, ill. általános állapotában sem tapasztaltunk semmilyen különbséget a kontrollokhhoz képest (az adatokat nem mutatjuk).

### 4.1. Neurológiai vizsgálatok

A végtagok rácson járással és kapaszkodással vizsgált koordinációja, az izomtónus, a vizuális és proprioceptív ráhelyezési (placing) reflexek, valamint a vizuális stimulusok irányába mutatott orientáció vizsgálata során nem tapasztaltunk zavart a MAM-E17 állatoknál, és nem találtunk szignifikáns eltérést a MAM-kezelt és a kontroll csoport között (az adatokat nem mutatjuk).

### 4.2. Magatartási vizsgálatok

#### 4.2.1. Spontán lokomotoros aktivitás vizsgálata open field tesztben

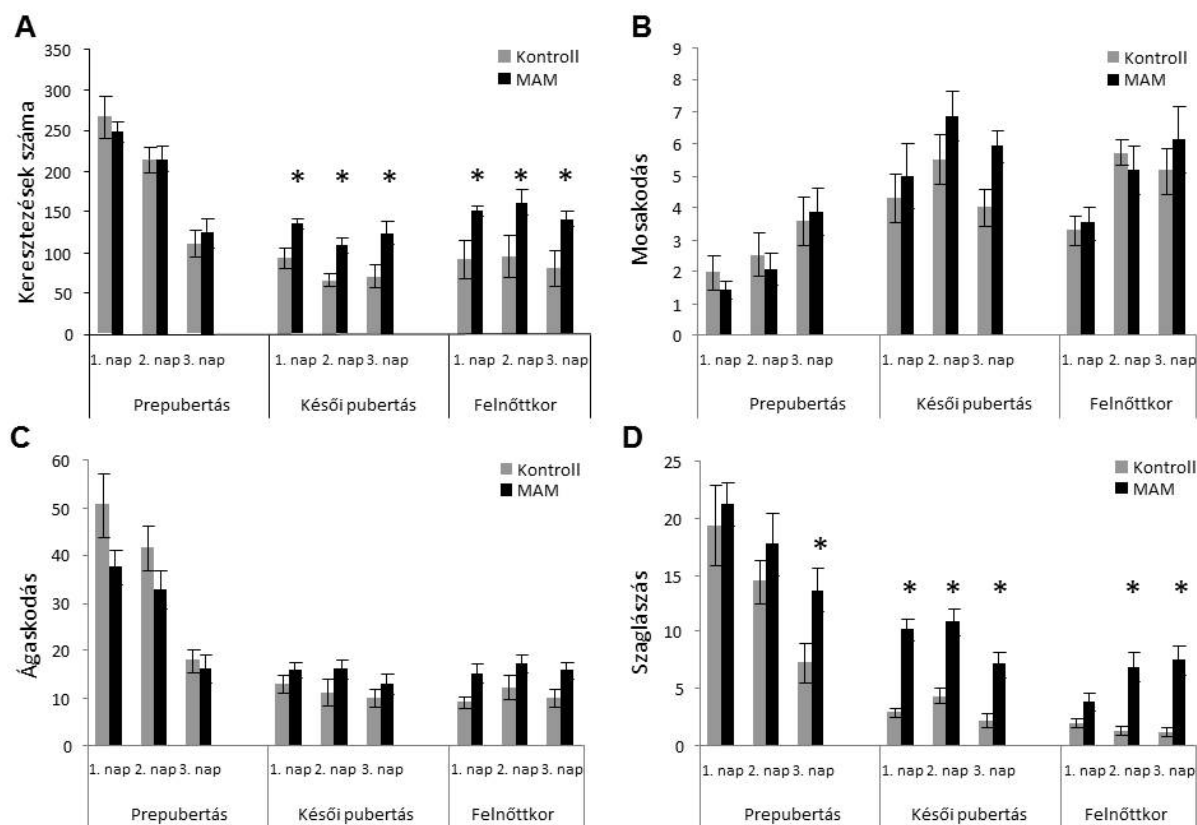
Az open field teszt adatainak elemzésekor a keresztezések számát vizsgálva szignifikáns különbség mutatkozott a kezelés tekintetében (8A ábra,  $F=9,629$ ;  $p=0,005$ ), amely jelzi a MAM-kezelt állatok megnövekedett lokomotoros aktivitását. A részletes analízis kimutatta, hogy a hiperlokomóció jelen van késői pubertásban ( $F=10,029$ ;  $p=0,003$ ) és felnőttkorban ( $F=17,812$ ;  $p<0,001$ ), azonban prepubertásban nem ( $F=0,005$ ;  $p=0,945$ ). A két csoport napokra lebontott páros összehasonlítása nem jelzett különbséget prepubertásban (1.nap:  $F=0,693$ ;  $p=0,406$ ; 2.nap:  $F=0,005$ ;  $p=0,944$ ; 3.nap:  $F=0,385$ ;  $p=0,536$ ), azonban

szignifikáns különbség volt késői pubertásban (1.nap:  $F=4,025$ ;  $p=0,047$ ; 2.nap:  $F=3,957$ ;  $p=0,049$ ; 3.nap:  $F=6,199$ ;  $p=0,014$ ) és felnőttkorban (1.nap:  $F=7,759$ ;  $p=0,006$ ; 2.nap:  $F=9,408$ ;  $p=0,003$ ; 3.nap:  $F=7,785$ ;  $p=0,006$ ) minden egyes napon. Jelen volt egy életkor hatás ( $F=84,998$ ;  $p<0,001$ ), és egy kezelés x életkor interakció ( $F=8,721$ ;  $p<0,001$ ), amely arra utal, hogy a MAM-kezelt állatoknál megfigyelhető hiperlokomóció életkortól függ. Kimutatható volt egy nap hatás ( $F=25,982$ ;  $p<0,001$ ), továbbá egy életkor x nap interakció ( $F=16,253$ ;  $p<0,001$ ). A post hoc analízis napról napra csökkenő aktivitást jelzett prepubertásban (1.nap-2.nap:  $p=0,005$ ; 1.nap-3.nap:  $p<0,001$ ; 2.nap-3.nap:  $p<0,001$ ), igazolva a habituáció jelenségét, amely mindkét csoportban hasonló volt.

Az átfogó statisztikai elemzés szerint a MAM-kezelés nem befolyásolta a mosakodás gyakoriságát (8B ábra,  $F=0,972$ ;  $p=0,335$ ). Ennek ellenére szignifikáns életkor hatás ( $F=23,623$ ;  $p<0,001$ ), nap hatás ( $F=8,184$ ;  $p<0,001$ ), valamint életkor x nap interakció ( $F=2,121$ ;  $p=0,080$ ) volt megfigyelhető. A post hoc analízis a mosakodás mennyiségében egy napról napra történő növekedést mutatott ki prepubertásban (1.nap-3.nap:  $p=0,017$ ); továbbá késői pubertásban ( $p<0,001$ ), és felnőttkorban ( $p<0,001$ ) prepubertáshoz képest. Ez a jelenség hasonlít a keresztezések számának elemzésekor megfigyelthez, amelyet habituációként interpretáltunk.

Az ágaskodások számában nem volt különbség a MAM-kezelt és a kontroll csoport között (8C ábra,  $F=0,043$ ;  $p=0,838$ ), azonban szignifikáns életkor ( $F=113,368$ ;  $p<0,001$ ) és nap ( $F=23,982$ ;  $p<0,001$ ) hatás volt kimutatható, továbbá egy életkor x nap interakció ( $F=17,861$ ;  $p<0,001$ ). Az ágaskodások számának napról napra történő csökkenése prepubertásban, ( $p<0,05$ ), valamint késői pubertásban ( $p<0,001$ ) és felnőttkorban ( $p<0,001$ ) prepubertáshoz képest emlékeztet a korábbi habituációs mintázatra.

A MAM-kezelt csoportnál a szaglászások mennyisége szignifikánsan megnövekedett (8D ábra,  $F=13,161$ ;  $p=0,002$ ) és a post hoc analízis szerint ez a különbség mindhárom életkorban megfigyelhető volt (prepubertásban  $F=5,372$ ;  $p=0,025$ ; késői pubertásban  $F=14,232$ ;  $p<0,001$ , felnőttkorban  $F=7,271$ ;  $p=0,010$ ). Jelen volt továbbá egy életkor- (F=108,972;  $p<0,001$ ) és nap hatás ( $F=9,005$ ;  $p<0,001$ ), azonban, kezelés x életkor interakciót nem találtunk ( $F=1,086$ ;  $p=0,340$ ). A csoportok közti különbség kimutatható volt késői pubertás minden napján (1.nap:  $F=9,411$ ;  $p=0,003$ ; 2.nap:  $F=7,547$ ;  $p=0,007$ ; 3.nap:  $F=4,433$ ;  $p=0,037$ ), és felnőtt korban is az első nap kivételével (1.nap:  $F=0,529$ ;  $p=0,468$ ; 2.nap:  $F=5,221$ ;  $p=0,024$ ; 3.nap:  $F=7,005$ ;  $p=0,009$ ), ezen felül a prepubertás 3. napján is (1.nap:  $F=0,649$ ;  $p=0,422$ ; 2.nap:  $F=1,914$ ;  $p=0,169$ ; 3.nap:  $F=7,165$ ;  $p=0,008$ ). Szignifikánsan csökkenő aktivitás volt megfigyelhető prepubertásban napról napra (1.nap-2.nap:  $p=0,013$ ; 1.nap-3.nap:  $p<0,001$ ; 2.nap-3.nap:  $p=0,001$ ), másrészt az életkorok között (prepubertás-késői pubertás:  $p<0,001$ ; prepubertás-felnőttkor:  $p<0,001$ ; késői pubertás-felnőttkor:  $p=0,003$ ), amely ismét a habituáció jele lehet.



**8. ábra.** MAM-E17 kezelés hatása open field tesztben a keresztetések számára (A), és a különböző sztereotip magatartásokra (B-D). Az oszlopok az átlagokat mutatják ( $\pm$ S.E.M.) 3 kísérleti napon 3 életkorban. Szürke oszlopok: kontroll és fekete oszlopok: MAM-kezelt csoport. \*  $P < 0,05$  jelzi a szignifikáns különbségeket. További magyarázat a szövegben.

## 4.2.2. Szorongás vizsgálata

### 4.2.2.1. Szorongás vizsgálata emelt keresztpalló tesztben

A nyitott karokban töltött idő MAM-kezelt állatoknál megnövekedett (9A ábra,  $F=9,806$ ;  $p=0,003$ ). Jelen volt az életkor hatás ( $F=157,179$ ;  $p < 0,001$ ) és a kezelés x életkor interakció ( $F=4,690$ ;  $p=0,012$ ). A páros összehasonlítás kimutatta, hogy a két csoport közti különbség csak prepubertásban van jelen ( $F=18,693$ ;  $p < 0,001$ ). Csökkenés volt késői pubertásban ( $p < 0,001$ ) és felnőttkorban ( $p < 0,001$ ) prepubertáshoz képest.

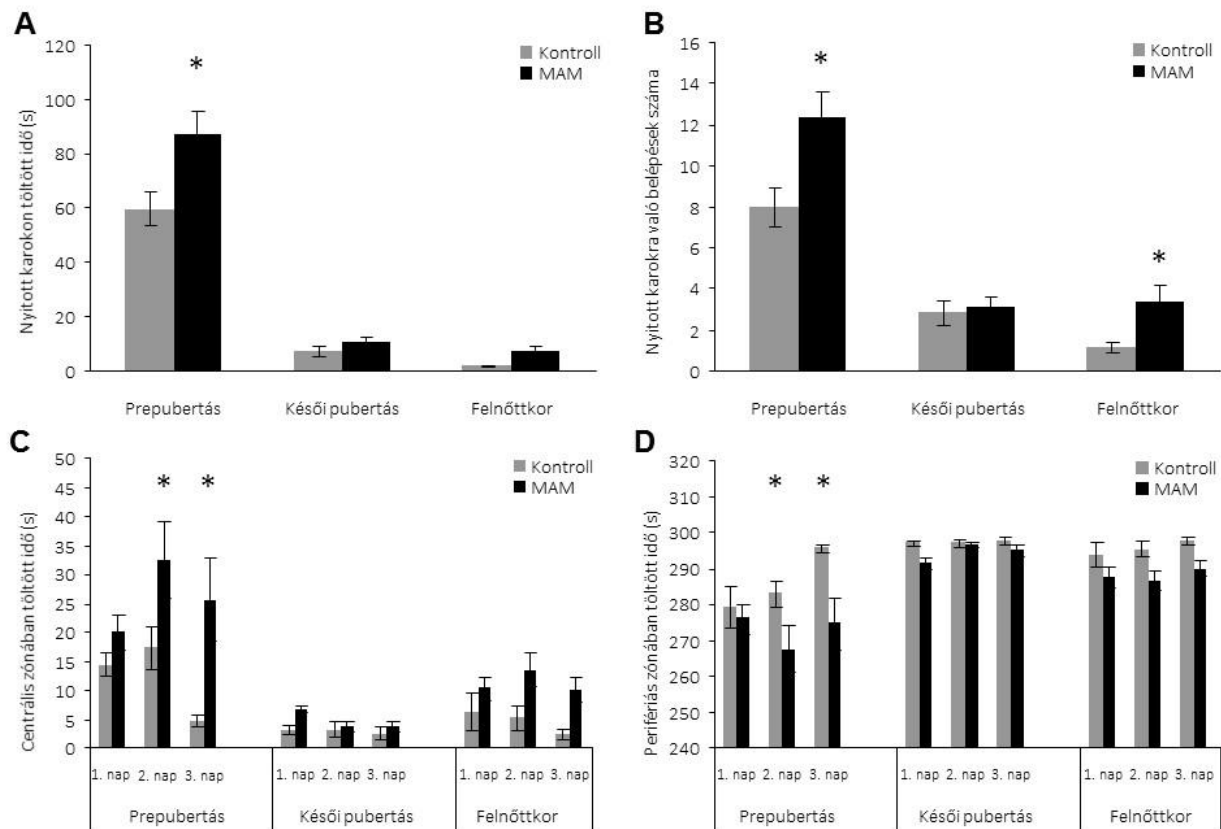
A nyitott karokba történő belépések száma szignifikánsan megnövekedett a MAM-kezelt csoportban (9B ábra,  $F=11,019$ ;  $p=0,002$ ). Szignifikáns életkor hatás ( $F=67,898$ ;  $p<0,001$ ), valamint kezelés x életkor interakció szintén kimutatható volt ( $F=3,715$ ;  $p=0,028$ ). Post hoc teszt bizonyította, hogy a csoportok közti különbség jelen van prepubertásban ( $F=15,498$ ;  $p<0,001$ ) és felnőttkorban ( $F=4,081$ ;  $p=0,045$ ), de késői pubertásban nem ( $F=0,059$ ;  $p=0,808$ ). Csökkenő aktivitás mutatkozott késői pubertásban ( $p<0,001$ ) és felnőttkorban ( $p<0,001$ ) prepubertáshoz képest.

#### **4.2.2.2. Szorongás vizsgálata open field tesztben**

A MAM-kezelt állatok szignifikánsan több időt töltöttek a centrális zónában a kontroll állatokhoz képest (9C ábra,  $F=10,056$ ;  $p=0,005$ ). Megfigyelhető volt az életkor hatás ( $F=30,472$ ;  $p<0,001$ ), és a kezelés x életkor interakció ( $F=4,680$ ;  $p=0,011$ ), amely jelzi, hogy a kezelés hatásának megjelenése életkorfüggő. Post hoc analízis kimutatta, hogy a két csoport közti különbség jelen volt prepubertásban ( $F=17,781$ ;  $p<0,001$ ) és felnőttkorban ( $F=4,111$ ;  $p=0,046$ ), de késői pubertásban nem ( $F=0,248$ ;  $p=0,620$ ), hasonlóan az EPM eredményéhez. Páros összehasonlítás szerint a MAM-kezelt állatok több időt töltenek a centrális zónában prepubertás második ( $F=8,484$ ;  $p=0,004$ ) és harmadik napján ( $F=16,021$ ;  $p<0,001$ ), azonban felnőttkorban nem volt különbség az egyes napokon (1.nap:  $F=0,601$ ;  $p=0,439$ ; 2.nap:  $F=2,565$ ;  $p=0,111$ ; 3.nap:  $F=2,177$ ;  $p=0,142$ ). Csökkenés volt megfigyelhető késői pubertásban ( $p<0,001$ ) és felnőttkorban ( $p<0,001$ ) prepubertáshoz képest.

Átfogó analízis szerint a MAM-kezelt állatok kevesebb időt töltenek a perifériás zónában (9D ábra,  $F=11,247$ ;  $p=0,003$ ). Jelen volt egy életkor hatás ( $F=29,239$ ;  $p<0,001$ ), de nem volt interakció ( $F=2,608$ ;  $p=0,077$ ). Az egyes életkorokat külön vizsgálva a post hoc teszt különbséget jelzett a két csoport között prepubertásban ( $F=14,055$ ;  $p<0,001$ ) és felnőttkorban

( $F=4,733$ ;  $p=0,032$ ). A páros összehasonlítás különbséget mutatott ki prepubertásban a második ( $F=7,156$ ;  $p=0,008$ ) és harmadik napon ( $F=13,547$ ;  $p<0,001$ ), de felnőttkorban nem. Növekedés volt megfigyelhető késői pubertásban ( $p<0,001$ ) és felnőttkorban ( $p<0,001$ ) prepubertáshoz képest.

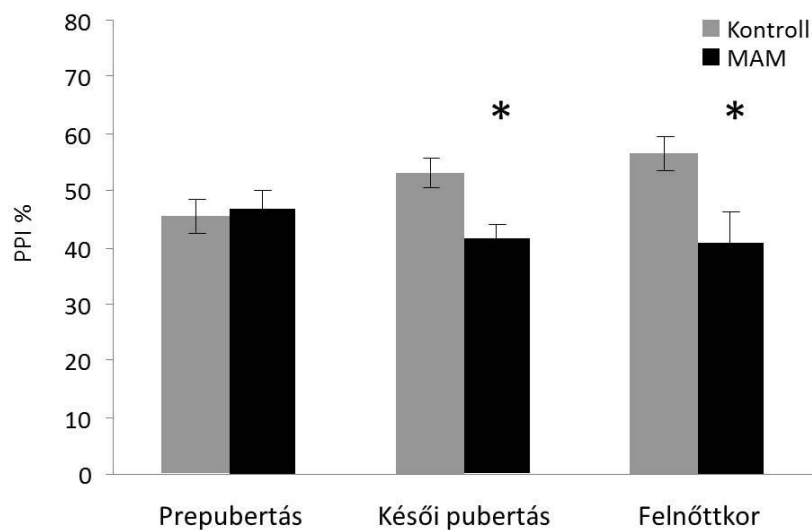


**9. ábra.** MAM-E17 kezelés hatása a szorongásra EPM testben (A-B) és OPF testben (C-D). Az oszlopok az átlagokat mutatják ( $\pm$ S.E.M.) egy kísérleti napon 3 életkorban EPM testben és 3 kísérleti napon 3 életkorban OPF testben. Szürke oszlopok: kontroll és fekete oszlopok: MAM-kezelt csoport. \*  $P<0,05$  jelzi a szignifikáns különbségeket. További magyarázat a szövegben.

#### 4.2.3. Akusztikus startle reflex (ASR) prepulse inhibíciójának vizsgálata (PPI)

A kontroll állatok prepulse inhibíciója minden életkorban átlagosan 40-60% volt (10. ábra). Ezzel szemben a MAM-kezelt állatok PPI zavart mutattak mind késői pubertásban mind

felőttkorban (~40% PPI). Az ANOVA csoportok közötti különbséget mutatott ki ( $F=7,497$ ;  $p=0,012$ ), továbbá kezelés x életkor interakciót ( $F=3,742$ ;  $p=0,032$ ). Életkor hatás azonban nem volt jelen ( $F=0,168$ ;  $p=0,846$ ). Post hoc analízis szerint a csoportok közötti különbség jelen van késői pubertásban ( $F=6,456$ ;  $p=0,014$ ) és felőttkorban ( $F=11,787$ ;  $p=0,001$ ), azonban prepubertásban nem ( $F=0,002$ ;  $p=0,962$ ).

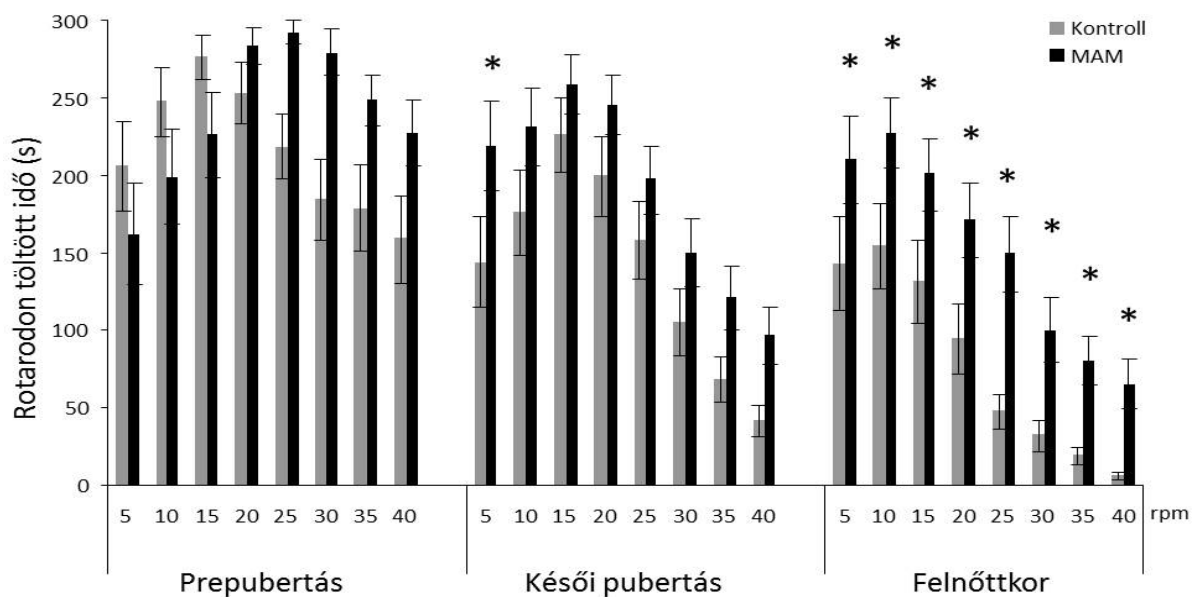


**10. ábra.** MAM-E17 kezelés hatása a prepulse gátlásra. Az oszlopok az átlagokat mutatják ( $\pm$ S.E.M.) egy kísérleti napon 3 életkorban. Szürke oszlopok: kontroll és fekete oszlopok: MAM-kezelt csoport. \*  $P < 0,05$  jelzi a szignifikáns különbségeket. További magyarázat a szövegben.

#### 4.2.4. Motoros koordinációs képességek vizsgálata rotarod tesztben

A MAM-kezelt állatok szignifikánsan több időt töltöttek a rotarodon (11. ábra,  $F=13,638$ ;  $p=0,001$ ). Jelen volt egy életkor hatás ( $F=128,252$ ;  $p < 0,001$ ), és egy kezelés x életkor interakció ( $F=6,045$ ;  $p=0,002$ ), amely jelezte a kezelés hatásának életkorfüggését. Ennek megfelelően a fokozott teljesítmény megfigyelhető volt késői pubertásban ( $F=10,424$ ;  $p=0,002$ ) és felőttkorban is ( $F=21,606$ ;  $p < 0,001$ ), de prepubertáskorban nem ( $F=2,442$ ;

$p=0,122$ ). Jelen volt egy általános sebesség hatás ( $F=29,180$ ;  $p<0,001$ ) valamint az életkor x sebesség interakció ( $F=6,273$ ;  $p<0,001$ ), amely azt jelenti, hogy a rotarodon töltött idő valamely sebességértéknél az életkortól függ. Kezelés x életkor x sebesség interakció szintén kimutatható volt ( $F=1,819$ ;  $p=0,032$ ). A páros összehasonlítás különbséget jelzett késői pubertásban 5 rpm-nél ( $F=6,026$ ;  $p=0,014$ ) és felnőttkorban (5 rpm:  $F=4,893$ ;  $p=0,027$ ; 10 rpm:  $F=5,764$ ;  $p=0,017$ ; 15 rpm:  $F=5,155$ ;  $p=0,024$ ; 20 rpm:  $F=6,316$ ;  $p=0,012$ ; 25 rpm:  $F=10,911$ ;  $p=0,001$ ; 30 rpm:  $F=5,056$ ;  $p=0,025$ ; 35 rpm:  $F=4,304$ ;  $p=0,038$ ; 40 rpm:  $F=3,914$ ;  $p=0,048$ ). Szignifikáns teljesítménycsökkenés volt a különböző életkorú patkányok között ( $p<0,001$ ).



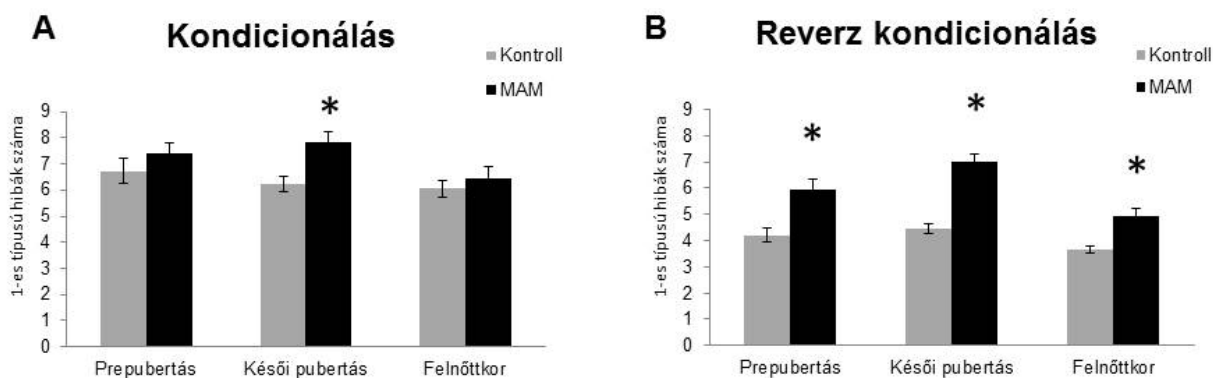
**11. ábra.** MAM-E17 kezelés hatása a rotarodon töltött időre. Az oszlopok az átlagokat mutatják ( $\pm$ S.E.M.) az egyes forgási sebességértékeknél (rpm) egy kísérleti napon 3 életkorban. Szürke oszlopok: kontroll és fekete oszlopok: MAM-kezelt csoport. \*  $P<0,05$  jelzi a szignifikáns különbségeket. További magyarázat a szövegben.



#### 4.2.5. Kognitív képességek vizsgálata 8 karú labirintusban

Az 1-es típusú hibát vizsgálva az ANOVA-val végzett átfogó analízis a kondicionálási fázisban szignifikáns kezeléshatást mutatott ki (12A ábra,  $F=6,650$ ;  $p=0,012$ ), ami azt jelentette, hogy a MAM-E17 állatok több hibát vétettek. A kontroll és MAM-kezelt csoport koronként történő páros összehasonlítása során azonban csak pubertáskorban mutatkozott különbség ( $F=6,263$ ;  $p=0,015$ ). Korhatás nem jelentkezett ( $F=2,402$ ;  $p=0,098$ ), és nem volt kezelés x életkor interakció sem ( $F=1,038$ ;  $p=0,360$ ).

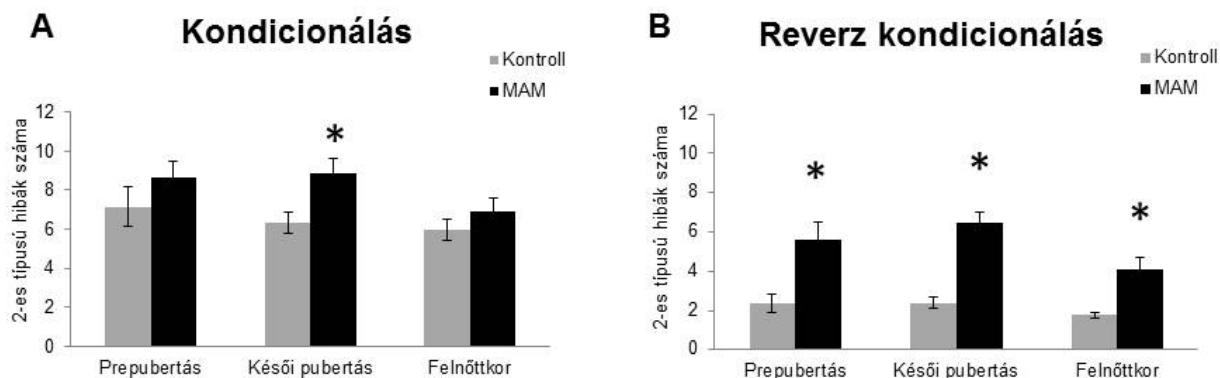
A reverz kondicionálási szakaszban a MAM-kezelt állatok szignifikánsan több hibát vétettek a kontrollokhoz képest (12B ábra,  $F=64,603$ ;  $p<0,001$ ). A MAM-kezelt és a kontrollcsoport életkoronként történő páros összevetése alapján a két csoport szignifikánsan eltérően teljesített prepubertásban ( $F=19,717$ ;  $p<0,001$ ), pubertásban ( $F=36,284$ ;  $p<0,001$ ) és felnőttkorban ( $F=11,237$ ;  $p=0,001$ ). Jelen volt továbbá egy életkor hatás ( $F=12,332$ ;  $p<0,001$ ), azonban kezelés x életkor interakció nem volt ( $F=2,365$ ;  $p=0,102$ ). Az egyes korokhoz tartozó adatok páros összehasonlításakor szignifikáns különbségek mutatkoztak: mind a kontroll, mind a MAM-kezelt állatok többet hibáztak prepubertásban ( $p=0,016$ ) és pubertásban ( $p<0,001$ ), mint felnőttkorban. Ez jelzi, hogy az állatok életkora befolyásolta a teljesítményüket.



**12. ábra.** MAM-E17 kezelés hatása az 1-es típusú hibák számára (nem jutalmazó karba történő belépés) RAM tesztben. Az oszlopok a 11 kezdeti és 8 reverz kondicionálás során számított hibák átlagát mutatják ( $\pm$ S.E.M.) 3 életkorban. Szürke oszlopok: kontroll és fekete oszlopok: MAM-kezelt csoport. \*  $P < 0,05$  jelzi a szignifikáns különbségeket. További magyarázat a szövegben.

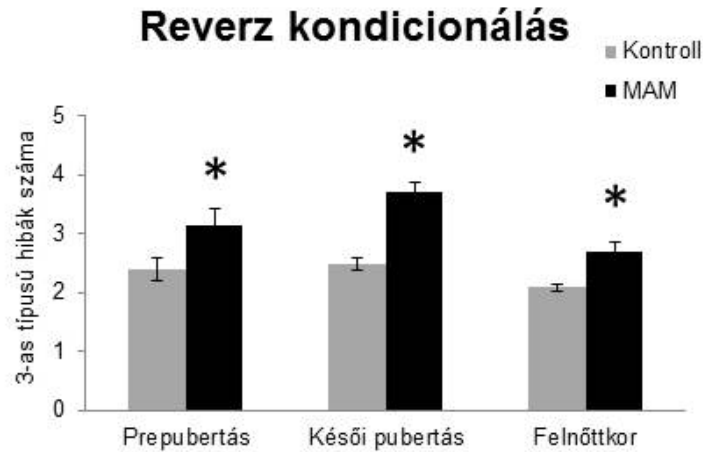
A 2-es típusú hiba esetén a kezdeti kondicionálási szakaszban szintén jelen volt a kezeléshatás (13A ábra,  $F=6,475$ ;  $p=0,013$ ), azaz a MAM-E17 állatok többet hibáztak. A két csoport életkoronként végzett páros összehasonlítása alapján a különbség pubertáskorra korlátozódott ( $F=4,041$ ;  $p=0,049$ ). Életkor hatás ( $F=2,095$ ;  $p=0,131$ ) és kezelés x életkor interakció nem volt kimutatható ( $F=0,468$ ;  $p=0,628$ ).

Reverz kondicionálási szakaszban a MAM-kezelt állatoknál nagyobb volt a hibák száma (13B ábra,  $F=37,948$ ;  $p < 0,001$ ). A csoportok életkoronként végzett páros összehasonlításából kitűnik, hogy a MAM-E17 állatok csökkent teljesítménye kiterjed prepubertás ( $F=14,805$ ;  $p < 0,001$ ), pubertás ( $F=16,462$ ;  $p < 0,001$ ) és felnőttkorra ( $F=7,369$ ;  $p=0,009$ ) is. Életkorhatás ( $F=3,009$ ;  $p=0,056$ ), valamint életkor x kezelés interakció ( $F=0,934$ ;  $p=0,398$ ) nem volt jelen.



**13. ábra.** MAM-E17 kezelés hatása a 2-es típusú hibák számára (az adott ülésben már látogatott karba történő viszalépés) RAM testben. Az oszlopok a 11 kezdeti és 8 reverz kondicionálás során számított hibák átlagát mutatják ( $\pm$ S.E.M.) 3 életkorban. Szürke oszlopok: kontroll és fekete oszlopok: MAM-kezelt csoport. \*  $P < 0,05$  jelzi a szignifikáns különbségeket. További magyarázat a szövegben.

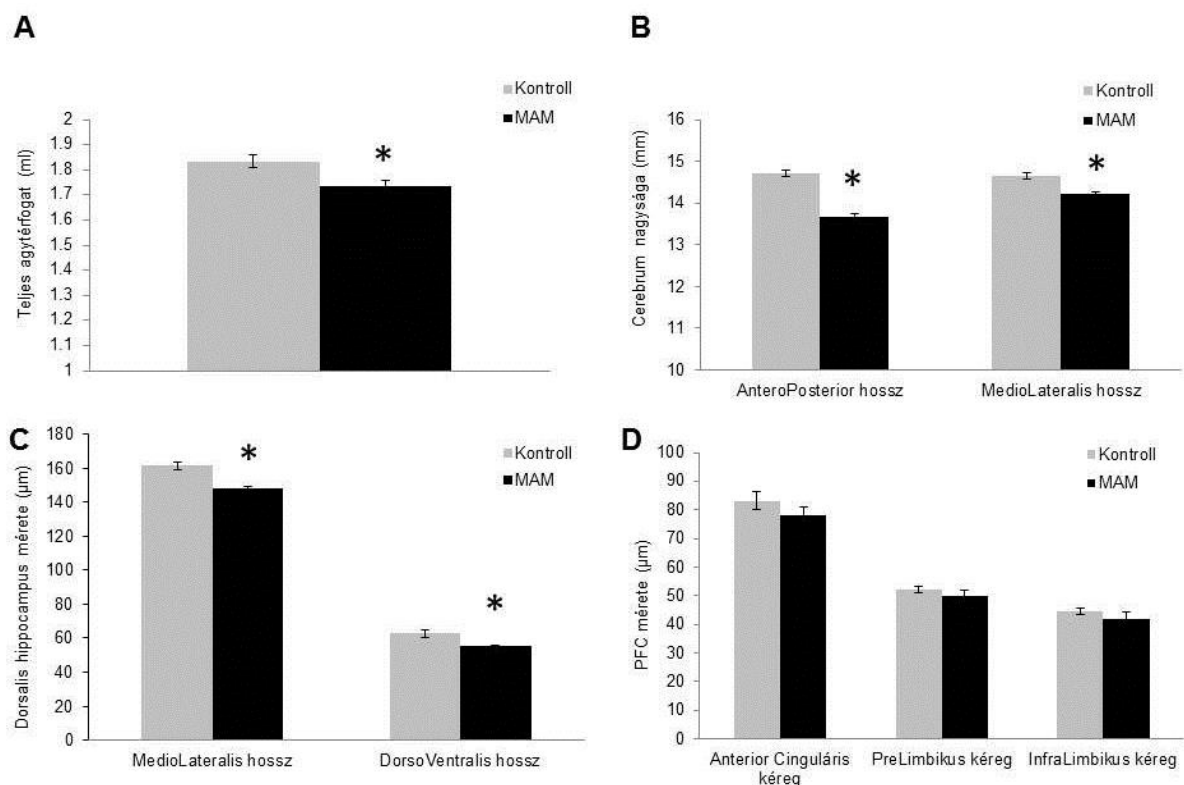
A 3-as típusú hiba esetén a MAM-kezelt állatok ismét több hibát vétettek (14. ábra,  $F=33,792$ ;  $p < 0,001$ ). A kontroll és MAM-E17 csoportot életkoronként összevetve a különbség jelen volt prepubertásban ( $F=9,153$ ;  $p=0,004$ ), pubertásban ( $F=20,537$ ;  $p < 0,001$ ) és felnőttkorban ( $F=5,858$ ;  $p=0,018$ ). Jelen volt az életkorhatás ( $F=7,324$ ;  $p=0,001$ ), azonban nem volt kezelés x életkor interakció ( $F=1,522$ ;  $p=0,226$ ). Az egyes életkorokhoz tartozó adatok páros összehasonlítása szerint a kontroll és a MAM-kezelt állatok prepubertásban ( $p=0,079$ ) és pubertásban is ( $p=0,001$ ) többet hibáztak, mint felnőttkorban, ami jelzi, hogy a teljesítményük felnőttkorban volt a legnagyobb.



**14. ábra.** MAM-E17 kezelés hatása a 3-as típusú hibák számára (reverz paradigmában olyan nem jutalmazó karokba történő belépés, amelyek a kondicionálási paradigmában jutalmazók voltak) RAM tesztben. Az oszlopok a 8 reverz kondicionálás során számított hibák átlagát mutatják ( $\pm$ S.E.M.) 3 életkorban. Szürke oszlopok: kontroll és fekete oszlopok: MAM-kezelt csoport. \*  $P < 0,05$  jelzi a szignifikáns különbségeket. További magyarázat a szövegben.

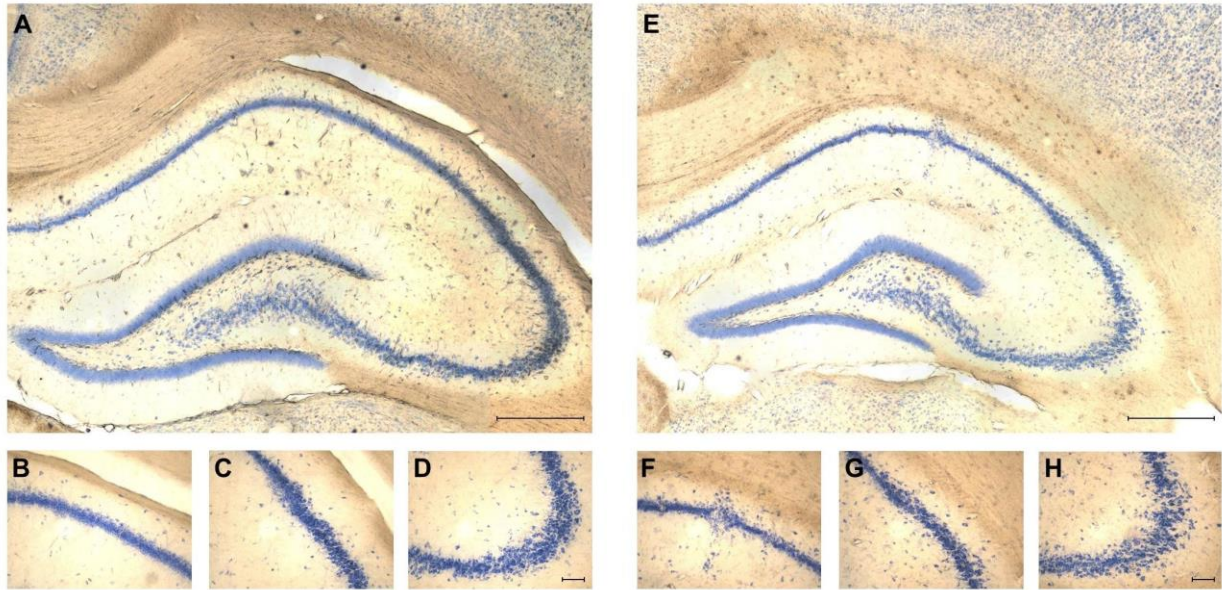
#### 4.3. Szövetteni vizsgálatok

A MAM-kezelt állatok agytérfogatai kisebbek voltak ( $1,74 \pm 0,02$  ml ( $n=33$ )), mint a kontroll állatokéi ( $1,83 \pm 0,03$  ml ( $n=33$ )) [Független mintás T-teszt,  $t=2,926$ ;  $p=0,005$ ]. Az agyak hosszmereteit vizsgálva szintén szignifikáns eltéréseket kaptunk. Az anteroposterior hossz kontroll állatoknál  $14,72 \pm 0,08$  mm ( $n=36$ ), a MAM-E17 állatoknál  $13,66 \pm 0,09$  mm ( $n=34$ ); [15B ábra, Független mintás T-teszt,  $t=8,753$ ;  $p < 0,001$ ]. A mediolateralis hossz kontroll állatok esetén  $14,64 \pm 0,07$  mm ( $n=36$ ), míg a MAM-E17 állatoknál  $14,21 \pm 0,07$  mm ( $n=33$ ); [15B ábra, Független mintás T-teszt,  $t=4,318$ ;  $p < 0,001$ ].



**15. ábra.** MAM-E17 kezelés szövettani hatásai. A: teljes agy térfogata, B: cerebrum anteroposterior és mediolateralis irányban mért hosszértékei, C: dorsalis hippocampus mediolateralis és dorsoventralis irányú kiterjedése, D: PFC anterior cinguláris, prelimbikus és infralimbikus kérgi területeinek nagysága. Az oszlopok az átlagokat mutatják ( $\pm$ S.E.M.). Szürke oszlopok: kontroll és fekete oszlopok: MAM-kezelt csoport. \*  $P < 0,05$  jelzi a szignifikáns különbségeket. További magyarázat a szövegben.

A szövettani analízis során szembetűnő változásokat figyeltünk meg a hippocampus területén. A MAM-E17 kezelt csoportban szignifikáns térfogatcsökkenés jelentkezett a dorsalis hippocampusban mind mediolateralis [15C ábra, 16A,E ábra, Független mintás T-teszt,  $t=4,994$ ;  $p < 0,001$ ], mind dorsoventralis irányban [15C, 16A,E ábra, Független mintás T-teszt,  $t=3,057$ ;  $p=0,014$ ]. A térfogatcsökkenésen túl a piramisréteg rendezetlensége is jellemző volt (16.F-H ábra). Tömör, egységes struktúra helyett a sejtek diszperz elhelyezkedése és heterotópiák voltak megfigyelhetők. Számos piramisajt benyomult a stratum oriens és stratum radiatum rétegébe a CA1-től a CA3 régióig.



**16. ábra.** MAM-E17 kezelés hatása a dorsális hippocampus struktúrájára. A-kép: kontroll állat hippocampusa, B-D a hippocampus piramisrétegének finomstruktúrája kontroll állatban. E-kép: MAM-E17 állat hippocampusa, F-H a hippocampus piramisrétegének finomstruktúrája MAM-E17 állatban. A jobb alsó sarokban található vonal (scale bar) mérete 500  $\mu\text{m}$  (A és E), és 100  $\mu\text{m}$  (B-D és F-H). További magyarázat a szövegben.

Az mPFC esetén a MAM-kezelt állatoknál nem találtunk szignifikáns eltérést a kontrollhoz képest (MAM-kezelt állatokban az anterior cinguláris kéreg (AC) átlagos vastagsága:  $1957,5 \pm 72,56 \mu\text{m}$ , a prelimbikus kéregé (PL):  $1250 \pm 47,43 \mu\text{m}$ , az infralimbikus kéregé (IL):  $1050 \pm 53,62 \mu\text{m}$ ;  $n=10$ . Kontroll állatoknál az AC:  $2079,17 \pm 75,94 \mu\text{m}$ , PL:  $1304,167 \pm 26,15 \mu\text{m}$ , az IL:  $1112,5 \pm 26,42 \mu\text{m}$ ;  $n=6$ ). 6 MAM-E17 állat esetén azonban csökkent volt a kérgi vastagság a kontroll agyak átlagos értékeihez képest.

## 5. Diskusszió

A skizofrénia kutatásában régóta elfogadott az állatmodellek alkalmazása. Mára több, mint 20 különféle modellt fejlesztettek ki (Carpenter and Koenig, 2008), azonban ezek közül nem mindegyik felel meg az optimális skizofrénia modell kritériumainak (Carpenter and Koenig, 2008)). A skizofrénia állatmodellek négy fő típusa különíthető el: a farmakológiai, a genetikai, a léziós és az idegfejlődési modellek.

A farmakológiai modellek közül az NMDA-receptor non-kompetitív antagonistákkal történő krónikus blokkolása részben a skizofrénia mindhárom tünetcsoportjának megfelelő magatartásokat előidézi (Baier et al., 2009), sőt szövettani elváltozásokat is eredményez (Hertzmann et al., 1990). A modell kognitív funkciói azonban eltérőek lehetnek a kezelés időtartamától függően (Jones et al., 2011). További hátrány, hogy a beavatkozás felnőtt állaton történik, azaz egy korábban normálisan fejlődő és viselkedő állaton a kezelés hatására felnőttként tünetek jelennek meg. Ezzel szemben a skizofréniában megfigyelhető szimptomák diakronikus megjelenési mintázatot mutatnak (Lazar et al., 2011).

A genetikai modellek a skizofréniával kapcsolatba hozható gének kiütésén alapulnak. Jelenlegi ismereteink alapján kb. 800 rizikógén létezik, azonban egyik esetén sem sikerült a skizofréniával való kapcsolatot minden egyes vizsgálatban kimutatni (Levitt et al., 2006). Ennek oka, hogy a skizofrénia nem egyetlen génlókuszhhoz köthető, hanem számos kromoszóma számos génjével függ össze. A betegséget nem komplett géninaktivációk, hanem sokkal inkább génpolimorfizmusok okozzák (Lazar et al., 2011), amelyek hatása a környezeti faktorokkal összeadódva fokozza a vulnerabilitást (Lewis and Levitt, 2002; Pogue-Geile and Gottesman, 1999). A különböző génpolimorfizmusok egy-egy önálló rizikófaktort jelentenek. Ezért azok a modellek, amelyek egyetlen gén kiütésén alapulnak, nem képesek a betegség komplex természetét reprezentálni (Jones et al., 2011; Lazar et al., 2011).

A léziós modellek, mint a neonatális ventrális hippocampus lézióval létrehozott (NVHL) modell (Sams-Dodd et al., 1997), vagy a mediális prefrontális kéreg neonatális léziójával létrehozott (NmPFCL) modell (Hanlon and Sutherland, 2000) számos ponton megjelenítik a skizofréniára jellemző elváltozásokat. Súlyos hibájuk azonban, hogy egy-egy struktúra totális kiiktatásán alapulnak, míg a skizofrén szövettani mintákban csak morfológiai elváltozások figyelhetők meg.

A negyedik csoportot alkotó idegfejlődési modellek (Lewis and Levitt, 2002) a skizofrénia idegfejlődési hipotézisének alapulnak. A beavatkozás a neurogenesis meghatározott periódusaiban, pre-, peri- vagy korai posztnatális korban történik, majd a tünetek és egyéb elváltozások az egyedfejlődés későbbi stádiumaiban jelentkeznek. Nagy előnyük a többi modelltypussal szemben, hogy lehetővé teszik magatartási, elektrofiziológiai és neurokémiai vizsgálatok elvégzését, anélkül, hogy az elváltozások kialakításához a vizsgálat előtt közvetlenül drogra vagy operációra lenne szükség (Jones et al., 2011). A fejlődési modellek továbbá kombinálhatók egyéb farmakológiai vagy genetikai beavatkozással.

Jelen dolgozat témája az idegfejlődési modellek közé tartozó MAM-E17 modell vizsgálata. Bár a modell mára viszonylag gazdag irodalommal rendelkezik, mégis ez az első olyan átfogó vizsgálatsor, amely a MAM-E17 modell idegfejlődési természetére fókuszál. Kísérleteink célja a modell által reprezentált tünetek diakronikus megjelenésének vizsgálata volt, ezért az OPF, EPM, PPI és rotarod tesztek ugyanazon állatokon végeztük prepubertás, késői pubertás és felnőttkorban. A RAM tesztet a tanulási transzfer miatt mindhárom életkorban más-más állatcsoporton végeztük. A dolgozat különböző magatartási jelenségek vizsgálatait tartalmazza, amelyek különféle humán skizofrénia szimptomáknak felelnek meg.



## 5.1. Neurológiai vizsgálatok

Kísérleteinkben a MAM-E17 modell állatoknál nem találtunk eltérést a gesztációs időszak hosszában, az utódok méretében, illetve az alom nagyságában sem, hasonlóan az irodalmi adatokhoz (Balduini et al., 1991; Flagstad et al., 2004; Gourevitch et al., 2004; Moore et al., 2006). Nem észleltünk fizikai eltérést, ez is megfelel a korábbi irodalmi adatoknak (Featherstone et al., 2007; Gourevitch et al., 2004). A neurológiai tesztek szerint a MAM-E17 állatok nem mutatnak izomtónuscsökkenést, vagy motoros zavart. Az irodalomban többségében a miénkhez hasonló adatokkal találkozhatunk (Featherstone et al., 2007), bár hibás reflexműködést szintén kimutattak (Balduini et al., 1991).

## 5.2. Magatartási vizsgálatok

### 5.2.1. Spontán lokomotoros aktivitás és sztereotip magatartások vizsgálata

**A MAM-kezelt állatok szignifikánsan megnövekedett lokomotoros aktivitást mutattak pubertáskori kezdettel, amely felnőttkorban is megmaradt.** A fokozott lokomotoros aktivitást úgy tekintik, mint a **skizofrénia pozitív tüneteinek megfelelőjét** (Powell and Miyakawa, 2006) és ahhoz hasonlóan elsőként késői pubertáskorban jelenik meg (Lieberman et al., 2001). A prepubertásban megfigyelhető napról napra csökkenő aktivitás, amely hasonló volt MAM-kezelt és kontroll állatokban, habituációra utal. Korábbi publikációk ugyanerről számolnak be, azaz a MAM-E17 állatok megnövekedett lokomotoros aktivitást mutatnak késői pubertáskori kezdettel, (habár itt felnőttkori vizsgálatok már nem történtek) (Hazane et al., 2009; Le Pen et al., 2006), továbbá egy habituációs hatás is jelen van (Flagstad et al., 2004; Hazane et al., 2009; Le Pen et al., 2006; Le Pen et al., 2011).

A sztereotip magatartásokat elemezve késői pubertásban és felnőttkorban a MAM-kezelt állatoknál szignifikánsan megnövekedett a szaglászások száma, továbbá az ágaskodások is gyakoribbá váltak, bár ez a jelenség csak tendencia maradt. Tudomásunk szerint csak egy publikáció foglalkozott a MAM-E17 állatok sztereotip magatartásával, amely az orofaciális sztereotip magatartást vizsgálta és nagymértékű rágcsálásról (vacuous chewing) és harapdálásról számolt be felnőtt MAM-kezelt állatoknál (Moore et al., 2006). A lokomotoros aktivitás valamint a sztereotip magatartások hasonló növekedést mutattak, hasonló életkori mintázattal. A megfigyelt jelenségnek két oka lehetséges: 1, környezeti ingerektől független, emittált reakció; vagy 2, **egy komplex exploratív-orientatív magatartás, amely a környezetre adott fokozott válaszkészséget tükröz, különösen a proximális stimulusok esetén.** A második hipotézist támasztja alá a MAM-kezelt állatoknál tapasztalható csökkent mértékű prepulse gátlás, amely a szenzoros-motoros kapuzó mechanizmusok zavart működését tükrözi (lásd később).

### 5.2.2. Szorongás vizsgálata

**Mind az EPM, mind az OPF tesztben a MAM-kezelés anxiolitikus hatását lehetett megfigyelni egy érdekes időbeli mintázattal: az anxiolitikus hatás, amely jelen volt prepubertásban, késői pubertásban eltűnt, majd felnőttkorban újra megjelent** (bár kisebb mértékben). Ez a jelenség feltehetően a pubertáskori érési folyamatokra vezethető vissza, amely hozzájárul a skizofrénia számos tünetének megjelenéséhez. Az irodalomban csak kevés és ellentmondásos EPM vizsgálatból származó adat található. Du és munkatársai (Du and Grace, 2013) EPM tesztben a mi adatainkkal ellentétben fiatal állatokon (PD31) fokozott szorongást mutattak ki. Gastambide és munkatársai azonban (Gastambide et al., 2015) felnőtt

MAM-E17 állatoknál anxiolitikus magatartásról számolnak be, ami megfelel a mi eredményeinknek.

Az OPF tesztben megfigyelhető habituációs jelenséghez hasonlóan az EPM tesztben való többszöri tesztelés befolyásolhatja a későbbi magatartást. Az EPM teszt stresszorként működhet, amely módosíthatja a későbbi stresszválaszokat. Ez esetben az EPM tesztben történő többszöri vizsgálat fokozott szorongáshoz vezethet. Megfigyelhető, hogy kontroll állatokban a nyitott karokon töltött idő és azok felkeresésének száma szignifikánsan csökkent az egyes életkorok között. Ez lehet az említett stresszhatás következménye. Azonban egy másik lehetséges magyarázat a habituációs tanulás (lásd OPF kísérletek, 1. ábra). A MAM-E17 állatoknál a kontrollokhoz hasonló változásokat lehetett megfigyelni a nyitott karokon töltött idő tekintetében, és nem volt különbség a két csoport között késői pubertásban és felnőttkorban. Ezért nem állíthatjuk, hogy a MAM-E17 állatokban fokozott szorongás alakult ki a kontrollokhoz képest. A belépések számát tekintve prepubertásban és felnőttkorban a MAM-kezelt állatok szignifikánsan többször látogatták a nyitott karokat a kontroll állatokhoz képest, ami anxiolitikus hatást jelezhet. **Összességében nem vonhatjuk le azt a következtetést, hogy a MAM-kezelt állatok szoronganak.**

**A jelen kísérleteink az elsők, amelyek összehasonlítják a különböző magatartási paraméterek változásait prepubertástól felnőttkorig ugyanazon állatokon.** Az irodalomban fellelhető vizsgálatokban rendszerint naív állatok szerepelnek. Lehetséges, hogy egy naív állat egy tapasztalttal összehasonlítva (amely már szerepelt EPM tesztben) kisebb mértékű szorongást mutatna. Kísérleteink elemzése során azonban a MAM-kezelt állatok adatait a kontroll állatok adataihoz hasonlítottuk az egyes életkorokban, amelyek ugyanazon körülményeknek voltak kitéve ugyanazon életkorokban.

A szorongás vizsgálatára az EPM teszt a legmegfelelőbb eljárás. Azonban számos irodalmi adat található MAM-E17 állatok szorongásának mértékével kapcsolatban más, nyitott arénával dolgozó paradigmákból. Hazane és munkatársai a MAM-E17 kezelés anxiolitikus hatását figyelték meg PD20-23 és PD63 korú állatokon (Hazane et al., 2009). Flagstad és munkatársai szerint a MAM-E17 állatokon sem anxiogén, sem anxiolitikus hatás nem figyelhető meg PD58-60 napos korban (Flagstad et al., 2004), míg Le Pen ugyanerről számolt be PD35-40 és PD60 napos állatokon (Le Pen et al., 2006). Habár az open field alapú paradigmák nem a legmegfelelőbb eszközök a szorongás mérésére, **kísérleteinkben az OPF megerősítette az EPM teszt eredményeit prepubertásban**, igaz, felnőttkorban nem. Ez igazolja, hogy az OPF teszt kevésbé érzékeny a szorongásra, mint az EPM teszt.

Humán irodalmi adatok alapján inkább fokozott szorongást várhattunk volna (Lysaker and Salyers, 2007). Ennek ellenére korábbi, a MAM-E17 állatok szorongását vizsgáló tanulmányok ellentmondásos eredményekről számolnak be mind az EPM, mind az OPF tesztek esetén. **A mi adatainkat erősen alátámasztja az a tény, hogy két különböző paradigmában is következetesen ugyanaz a magatartás, csökkent szorongás volt megfigyelhető. Továbbá az anxiolitikus magatartás életkori mintázata is azonos volt a két paradigmában.** A jelenségre magyarázatként felmerül a fokozott lokomotoros aktivitás lehetősége, azonban ezt megvizsgáltuk EPM tesztben is és ott nem volt különbség a két csoport között (az adatokat nem tüntetjük fel).

Ezek a leletek felvetik annak a lehetőségét, hogy a MAM-E17 modell a szorongás tekintetében nem stabil, azaz rejtett környezeti vagy genetikai faktorok erősen módosíthatják az állat érzékenységét a szorongásra. Meg kell jegyezni, hogy egy nyitott területen eltöltött idő mennyisége nem kizárólag a szorongási állapotra utalhat. Megnövekedett explorációs hajlamot éppúgy jelezhet (Hazane et al., 2009), mint memóriazavart (Featherstone et al., 2007; Gastambide et al., 2015; Gourevitch et al., 2004; Hazane et al., 2009).

### 5.2.3. Akusztikus startle reflex prepulse inhibíciójának vizsgálata

A MAM-E17 állatok szenzoros-motoros kapuzó mechanizmusainak működését PPI-paradigmában teszteltük. A PPI vizsgálata egy általánosan alkalmazott vizsgálati módszer skizofrén betegeknél. A PPI-zavar mind a betegeknek (Braff et al., 2001), mind a rágcsálómodelleknek (Geyer et al., 2001) az egyik legjellemzőbb tulajdonsága. **Pubertás előtt nem találtunk különbséget a két csoport között, azonban csökkent PPI-t regisztráltunk késői pubertásban, amely felnőttkorban is megmaradt.** Más kutatócsoportok, a mi eredményeinkhez hasonlóan, PPI-csökkenést találtak PD60-63 napnál idősebb állatokon (Hazane et al., 2009; Le Pen et al., 2006; Mackowiak et al., 2014) és felnőttkorban (Moore et al., 2006). A szenzoros-motoros kapuzó mechanizmusok az agy korlátozott információfeldolgozási kapacitása miatt kiemelkedő jelentőséggel bírnak. Ezek a folyamatok biztosítják, hogy a nagy mennyiségű beérkező szenzoros információ közül az irreleváns ingerek kiszűrődnek, és kizárólag a lényeges ingerek léphetnek be az effektor pályára, és válhatnak ki motoros választ. A skizofrén betegeknél ezek a mechanizmusok károsodnak, amely szenzoros túltöltöttséghez és kognitív fragmentációhoz vezet (Braff and Geyer, 1990). Ebben a dolgozatban **a PPI-csökkenés életkori mintázata hasonlít az exploratív magatartásnál látottra.** Ez a hasonlóság felhívja a figyelmünket arra a lehetőségre, hogy **a megnövekedett exploratív aktivitás és a PPI-csökkenés egymástól nem független jelenségek.** A PPI-csökkenés által jelzett szűrő funkció csökkenése okozhatja, hogy a **környezeti ingerekre megnő a válaszkészség, ami a megnövekedett explorátoros aktivitásban tapasztalható.**

#### 5.2.4. Motoros koordinációs képességek vizsgálata

A rotarod teszt eredményei azt mutatják, hogy a MAM-kezelt állatok a kontrollokhoz képest szignifikánsan hosszabb ideig maradnak a hengeren, eltekintve egy kezdeti szakasztól prepubertásban. Alapvetően a rotarod teszt a motoros képességek vizsgálatára szánt teszt (Rozas et al., 1997), azonban az eredmények interpretációja ennél komplexebb. A teljesítmény nem kizárólag a motoros képességektől függ, hanem ezen felül fontos szerepet játszanak a motivációs faktorok és a motoros adaptációs/tanulási képességek. A teszt során először az állatnak adaptálódnia kell a szituációhoz, meg kell tanulnia, hogyan tud a hengeren maradni, és milyen következménnyel jár, ha leesik. Feltételezhető, hogy a kezdeti szakaszban megfigyelhető csökkent teljesítmény tanulási-adaptációs zavar következménye lehet. Ezt az általunk végzett neurológiai vizsgálatok eredményei is alátámasztják, amelyek szerint a MAM-kezelt állatoknál nem jellemző motoros zavar. Balduini és munkatársainak kísérletében a 7 hetes MAM-kezelt állatok az egyetlen vizsgált forgási sebességen (9 rpm) szintén csökkent teljesítményt mutattak (Balduini et al., 1991). A mi kísérleteinkben azonban a MAM-E17 állatok kezdeti csökkent teljesítménye fokozatosan megnövekedett a kontrollhoz képest, és ezen az emelt szinten maradt a kísérlet további szakaszában, mindhárom életkorban. Erre a fokozott teljesítményre 3 magyarázat lehetséges: 1, jobb motoros képességek; 2, hiperaktivitás; 3, vagy a hengerről való leesés, mint averzív stimulus túlértékelése. Az első és 3. alternatíva saját kísérletes eredményeink alapján nem tűnik valószínűnek. Mivel a neurológiai vizsgálat során nem mutatkozott eltérés, az első esetet kizárhatjuk. A 3. eset sem valószínű, mivel a szorongásra irányuló vizsgálatok eredményei alapján az averzív stimulusok túlbecsülésével szemben inkább az alulbecsülés lehetősége merül fel. A hiperaktivitás egy lehetséges magyarázat lenne, amelyet az OPF teszt eredményei is alátámasztanak. Mindemellett azonban a perszeveráció, tehát az adott magatartás folyamatos ismétlésének

lehetősége sem zárható ki. Ennek a kérdésnek a tisztázására és a jelen magatartási adatok háttérben nyugvó mechanizmusok feltárására további kísérletek elvégzése szükséges.

#### 5.2.5. Kognitív képességek vizsgálata

A kognitív képességek működését és azok életkorfüggő változásait a CNTRICS által javasolt RAM tesztben vizsgáltuk az állatok 3 különböző életkorában. Tanulási tesztekben a korábbi tapasztalatok és az azok hatására kialakuló memórianymok befolyásolják a későbbi alkalommal nyújtott teljesítményt ugyanazon feladatban, ezért minden kísérletben, azaz minden egyes életkorban más-más állatcsoportot vizsgáltunk.

A RAM teszt egy komplex kognitív teszt. Az állatok többféle tanulási stratégiát alkalmazhatnak a feladat végrehajtásához: 1. Az apparátuson belüli jelek (cue-k) biztosítják az asszociatív tanulás lehetőségét. 2. A térbeli tájékozódást és a térbeli tanulást az apparátuson kívüli jelek teszik lehetővé. Az aréna sugaras szimmetriája azonban növeli a külső jelek fontosságát a belsőkkel szemben (Bureš et al., 1983; Olton and Collison, 1979; Olton et al., 1977; Olton and Samuelson, 1976). 3. A harmadik lehetőség az útvonal tanulása (Featherstone et al., 2008), ami azt jelenti, hogy az állat csak a jutalom pozícióinak mintázatát tanulja meg. A pelletek szabályos, virág alakban történő elrendezése a kezdeti paradigmában lehetővé teszi az utóbbi stratégiát.

A RAM teszt többféle kognitív funkció működéséről is tájékoztat. A feladat megtanulása és a tanult szabály alkalmazása több ülés során és több napon keresztül a **hosszú távú memória** megfelelő működését igényli (Jakubowska-Doğru et al., 2003; Tarragon et al., 2012; Vorhees and Williams, 2014). A jutalom keresése során egy ülésen belül a **munkamemória** jelentősége kerül előtérbe (Jakubowska-Doğru et al., 2003; Tarragon et al.,

2012). A stratégiatanulás azt jelenti, hogy az állatnak olyan stratégiát kell kialakítania, amellyel a jutalmat rövid idő alatt kevés energiaráfordítással meg tudja szerezni (Yoerg and Kamil, 1982), anélkül, hogy újra belépne a már látogatott karokba. Reverz paradigmában a jutalmak új elrendezést kapnak, ekkor az állatoknak az új pozíciókat kell megtanulni. Ezt nevezzük reverz tanulásnak, amely 2 mechanizmusból tevődik össze: 1. az állatnak el kell utasítania a korábban megtanult szabályt és 2. a korábban irreleváns dimenzióra kell figyelnie (Chudasama and Robbins, 2003). A kísérletnek ez a fázisa a stratégiaváltás és a magatartási flexibilitás funkcionálásáról nyújt információt. Az állatok teljesítményét az általuk elkövetett hibák számával jellemeztük. A különféle hibatípusokból más-más kognitív funkciózavarra következtethetünk (Hodges, 1996).

A nem jutalmazó karok látogatása (1-es típusú hiba) a hosszú távú memória (ha az állat nem emlékszik, hol kell lennie a pelletnek) (Hodges, 1996), valamint a munkamemória zavarát (ha az állat nem emlékszik, melyik karban járt már az adott ülésben) is jelezheti. Eredményeinkben az 1-es típusú hibák száma kondicionálási paradigmában MAM-kezelt állatoknál nagyobb a kontroll állatokhoz képest. Post hoc analízis alapján ez a különbség pubertáskorban jelentkezik. Ez jelezheti, hogy MAM-E17 állatoknál a tanulási képességek és a munkamemória zavart működésű kondicionálási paradigmában pubertás korban, azonban prepubertás és felnőtt korban megfelelőek ezek a funkciók. Ezzel szemben reverz paradigmában mindegyik korcsoportnál megnövekedett az 1-es típusú hibák száma.

Az adott ülésben már felkeresett karok újbóli látogatása (2-es típusú hiba) a munkamemória csökkenését jelzi. A MAM-kezelt állatok több 2-es típusú hibát követtek el a kondicionálási szakaszban pubertás korban, azonban megfelelő teljesítményt mutattak prepubertás és felnőtt korban. Reverz kondicionálási paradigma során azonban a MAM-E17 állatok minden életkorban többet hibáztak. Az 1-es és 2-es típusú hibák eredményeinek hasonlósága miatt és mivel a 2-es típusú hiba a munkamemória épségére utal, feltételezhetjük,



hogy a MAM-kezelés a hosszú távú memóriát nem befolyásolja. Ennek megfelelően nincs tudomásunk olyan irodalmi adat létezéséről, amely a MAM-E17 állatok hosszú távú memóriazavaráról számolna be. Ezért **mind az 1-es, mind a 2-es típusú hibák számának növedeséért a munkamemória csökkenése lehet felelős.**

A MAM-E17 állatokon különböző életkorokban végzett vizsgálatok általában a téri munkamemória zavarát jelzik. Spontán alternációs zavart mutattak ki Y maze-ben prepubertás korban (23 napos), bár ezt a vizsgálatot nőstényeken végezték és fiatalabb életkorban (Hazane et al., 2009). Ugyanezt figyelték meg pubertáskorban (66 napos korban), a mi eredményeinkhez hasonlóan. Továbbá spontán alternáció zavarát mutatták ki 4 karú cross maze-ben 19 hetes állatokon (Brown et al., 2013). Gourevitch és munkatársai a miénkhez hasonló eredményeket kaptak RAM tesztben, 3 hónapos állatokon, de a miénktől eltérő protokollal (Gourevitch et al., 2004). Abból a kísérletből kitűnt, hogy a MAM-kezelt állatoknál jelentkező **munkamemória-deficit állapotfüggő**: az ő esetükben a kísérlet 2 fázisa közötti késleltetés megnövelése, saját kísérleteinkben pedig a reverz kondicionálás során a jutalmak elrendezésének megváltoztatása idézte elő. Csak egyetlen további kísérlet található az irodalomban, amely MAM-kezelt állatok teljesítményét RAM tesztben vizsgálta (Featherstone et al., 2009). Ez esetben mind a 8 kar tartalmazott jutalmat, és egy tanulási (training) periódust követően a kiürített karokba történő visszalépések számát, azaz a munkamemóriát vizsgálták felnőtt állatokon. A MAM-kezelt állatok megnövekedett hibaszámot mutattak, a mi adatainkhoz hasonlóan. Fontos azonban figyelembe venni, hogy azok az állatok korábban kokainkezelést kaptak (Featherstone et al., 2009).

A kondicionálási fázisban nyújtott teljesítményük alapján kísérleteinkben az állatok térbeli navigációs készségei prepubertás és felnőtt korban megfelelően működnek. Habár az irodalomban ellentmondásos eredmények állnak rendelkezésre a MAM-E17 állatok térbeli navigációs képességeiről, saját eredményeinkhez hasonlóan Flagstad és munkatársai nem

találtak tanulási zavart a fix platform elhelyezésű úsztatási (Water maze) tesztben felnőtt (80-120 napos) MAM-E17 állatoknál (Flagstad et al., 2005). Ezzel szemben mások a téri referenciamemória csökkenését írták le 28-39 napos (Snyder et al., 2013), 60 napos (Hazane et al., 2009), és felnőtt (4-8 hónapos) MAM-E17 állatoknál (Gastambide et al., 2015; Snyder et al., 2013) az előbbihez hasonló úsztatási tesztben. Ehhez hasonlóan felnőtt MAM-kezelt állatok teljesítménycsökkenését tapasztalták változó platform elhelyezésű úsztatási tesztben 61-82 napos MAM-E17 állatoknál (Ratajczak et al., 2015). Y-maze-ben végzett vizsgálatok során a MAM-kezelt állatok gyengébb teljesítményt nyújtottak spontán téri újdonság preferencia tesztben (spontaneous spatial novelty preference task) (Gastambide et al., 2015), valamint táplálék-motivált téri referencia memória tesztben (Gastambide et al., 2015).

A térbeli navigációt igénylő tanulási forma mellett az állatok további lehetősége a teszt végrehajtására az asszociatív tanulás. Moore és munkatársai felnőtt (4-8 hónapos) MAM-E17 állatoknál normál tanulási képességeket állapítottak meg jutalmazó asszociatív tanulási tesztben (Moore et al., 2006). Ezzel szemben Flagstad és munkatársai asszociatív tanulási zavart mutattak ki aktív elhárító tanulási feladatban, felnőtt (80-120 napos) MAM-E17 állatokon (Flagstad et al., 2005), ugyanakkor ez utóbbi – a miénktől és az előbb említettől eltérően – büntetésen, nem pedig jutalmazáson alapuló paradigma volt.

A munkamemóriát legalább annyira tartják figyelmi funkciónak, mint memóriaképességnek. Ezért a MAM-E17 állatok csökkent teljesítményére vonatkozóan a figyelemzavar is egy lehetséges magyarázat, amelyet számos vizsgálat alátámaszt (Flagstad et al., 2005; Lodge et al., 2009; Mar et al., 2017), habár Howe és munkatársai nem találtak zavart a MAM-kezelt állatok figyelmi képességeiben fenntartott figyelem (sustained attention task) (Howe et al., 2015) vizsgálatban.

Összevetve a kondicionálási és reverz kondicionálási fázisban kapott hibák számát, a kontroll állatok esetén javulás tapasztalható, míg a MAM-kezelt állatoknál nincs ilyen változás.

**A MAM-kezelt állatoknál a reverz kondicionálási szakaszban észlelhető súlyosabb munkamemória-zavar az új szabály követésének képtelenségére utalhat, amely a reverz tanulás, és általánosan a magatartási/tanulási flexibilitás zavarának tudható be** (de Bruin et al., 1994; Lacroix et al., 2002). Ezt a magyarázatot alátámasztja, hogy a 3-as típusú hibák számában (azon nem jutalmazó karok felkeresése a reverz paradigmában, amelyek a kondicionálási paradigmában jutalmazók voltak) szintén szignifikáns növekedés látszott MAM-E17 állatoknál minden vizsgált életkorban. Ez a paraméter azt mutatja meg, hogy az állatok egy olyan környezetben, ahol már megtanultak egy korábbi elrendezést, hogyan tudnak egy újat megtanulni. A 3-as típusú hiba számának növekedése egyfelől jelentheti, hogy az állat nem emlékszik, hol kell lennie a pelletnek, vagy pedig jobban ragaszkodik azokhoz a karokhoz, amelyek korábban jutalmazók voltak (ezt nevezzük perszeverációnak).

Számos irodalmi adat alátámasztja a magatartási flexibilitás csökkenését MAM-E17 modellállatokban. Perszeverációt mutattak ki Y-maze-ben végzett spontán alternációt vizsgáló tesztben 23 és 66 napos állatokon (Hazane et al., 2009), valamint cross maze-ben 19 hetes állatokon (Brown et al., 2013). Ezen felül csökkent magatartási flexibilitást figyeltek meg figyelemváltásos feladatban (attentional set-shifting task) 3 hónapos MAM-E17 állatokon (Featherstone et al., 2007; Gastambide et al., 2012; Gomes et al., 2014). Moore és munkatársai felnőtt MAM-E17 állatok asszociatív tanulási képességét vizsgálták Y-maze-ben. A MAM-kezelt állatoknak reverz paradigmában szignifikánsan több társításra volt szükségük, hogy elérjék a kritériumot (Moore et al., 2006). Flagstad a felnőtt (80-120 napos) MAM-E17 állatok csökkent teljesítményéről számolt be változó platform elhelyezésű úsztatási tesztben (Flagstad et al., 2005).

A MAM-kezelt állatoknál a RAM teszt kondicionálási szakaszában teljesítménycsökkenés jelentkezett pubertáskorban, azonban prepubertás és felnőtt korban nem mutatkozott eltérés a kontrollhoz képest. A pubertáskor újraszerveződési folyamatoknak és

számos neurotranszmitterrendszer érének a periódusa (Gomes et al., 2016; Spear, 2000). A prenatális MAM-kezelés által indukált zavarok nagyrésze csak pubertásban jelenik meg, amikor az éppen zajló agyi érési folyamatok interferálnak a már meglévő anomáliákkal, a skizofréniában történetekhez hasonlóan (Rapoport et al., 2005; Walker and Bollini, 2002). Érdekes, hogy a kondicionálási fázisban pubertáskorban megfigyelhető munkamemóriacsökkenés felnőttkorban eltűnni látszik, azonban a paradigmaváltás újra előhozza. Ebből az látszik, hogy **a MAM-E17 állatok kognitív zavarai pubertáskorban időlegesen intenzívebben jelentkehetnek, ami jelzi, hogy ebben a periódusban fokozottabb az érzékenység.**

Bár a RAM teszt egy kognitív teszt, az állatok teljesítményének értékelésekor a nem kognitív, illetve memóriefunkciókhoz nem köthető tényezőket is figyelembe kell venni, mint lehetséges alternatív magyarázatokat. Az állatok a RAM feladatot szagnyomok segítségével is teljesíthetnék, amely lehetővé tenné, hogy felismerjék a már látogatott karokat (Bureš et al., 1983; Burešová, 1980). Ennek a hibafaktornak a kizárására az apparátust minden egyes állat után kitisztítottuk, és ecetsavval áttöröltük, hogy az elnyomja a visszamaradt szagokat. Az állatok azonban egy-egy ülésen belül még így is használhatnák a szagjelölést (amely megzavarhatná a munkamemóriaképesség értékelését). Ez a magyarázat szintén nem valószínű, mivel az első néhány ülést követően nem volt látható exkrementum az apparátusban. A csoportok közti különbség is arra utal, hogy az állatok nem alkalmazzák a szagjelölést a már látogatott karok azonosítására. A feladat végrehajtásának egy további módja lehetne a jutalom illatának követése, azonban kísérleteinkben ez a lehetőség nem tűnik valószínűnek. Erről meggyőződhattünk, amikor az első ülések alkalmával az állatok néha akkor sem vették észre a jutalmat, amikor fölötté volt az orruk (továbbá a hibák mindkét csoportban megfigyelhető magas száma szintén azt jelzi, hogy a jutalom illata nem segítette annak megtalálását). A motivációs faktorok, azaz a motiváció hiánya szintén csökkentheti a MAM-E17 állatok

teljesítményét, a kísérleti időszakban alkalmazott táplálékmegevonás azonban kizárja ennek lehetőségét.

Ezen felül a kondicionálási fázisban pubertáskorban megjelenő teljesítménycsökkenést fokozott szorongás is okozhatná, bár ezt az EPM és OPF teszt eredményei nem támasztják alá. **A teljesítmény kondicionálási fázisban megfigyelt életkor szerinti mintázata MAM-kezelt állatoknál megegyezik a szorongási állapot életkor szerinti mintázatával:** prepubertás és felnőttkorban kisebb mértékű volt a szorongás, pubertáskorban viszont megegyezett a kontroll csoportéval. Mivel a szorongás csökkenti a kognitív teljesítményt, a csökkent szorongási állapot jobb teljesítményt eredményezhet prepubertás és felnőttkorban.

A reverz kondicionálás során kapott eredményeinkre egy lehetséges alternatíva a MAM-E17 állatok hiperaktivitása, amely növelhetné a karokba történő belépések számát. Az OPF teszt eredménye alapján azonban a hiperlokomóció pubertáskor előtt még nem jelenik meg. Ezzel szemben a RAM tesztben a megnövekedett hibaszám már prepubertáskorban is megfigyelhető. További ellenérv, hogy az aktivitásnövekedésnek nem kellene rontania az állatoknak a jutalmak elhelyezkedésére való emlékezésének képességét, valamint hogy a hiperaktivitásnak nem csak reverz kondicionálás során, hanem a kondicionálási fázisban is jelentkeznie kéne. Ezek alapján eredményeinkre az állatok kognitív zavara tűnik a legvalószínűbb magyarázatnak.

A reverz paradigmában kapott eredmények alapján az látszik, hogy **MAM-E17 állatoknál mind a munkamemóriazavar, mind a magatartási flexibilitászavar jelen van prepubertás, pubertás és felnőttkorban is.** Ez a lelet megfeleltethető a humán adatokkal, amelyek szintén a kognitív zavarok fiatalkori megjelenéséről számolnak be (Cannon et al., 2000; Maccabe, 2008). Ez lehetővé teszi, hogy a kognitív zavarok prodromális jelei lehessenek a betegség későbbi kialakulásának, amivel segíthetik a preventív beavatkozásokat. **Mivel a**

**MAM-E17 modell a skizofréniához hasonlóképpen mutatja magatartászavarok és a kognitív zavarok életkor szerinti megjelenését, hasznos eszköz lehet a preventív kezeléseket megelőző állatkísérletek során.**

Számos irodalmi adat beszámol a skizofréniában megfigyelhető kognitív zavarokról, úgy mint hosszú távú memóriazavar (Landgraf et al., 2011) (Van Snellenberg, 2009) (Holthausen et al., 2003), munkamemóriazavar (Gold et al., 1997; Goldman-Rakic, 1994), reverz tanulási zavar (Elliott et al., 1995) valamint a perszeveratív magatartás (Crider, 1997; Perry and Braff, 1998), amelyek a PFC hibás működéséhez köthetők (Birrell and Brown, 2000; Floresco et al., 2006; McAlonan and Brown, 2003; Moore et al., 2006; Ragozzino et al., 1999a; Ragozzino et al., 2003; Ragozzino et al., 1999b). Az mPFC-leadált patkányoknál a referenciamemória megfelelően működik, reverz paradigmában azonban lassabban tanulnak (de Bruin et al., 1994; Lacroix et al., 2002), a MAM-E17 állatokhoz hasonlóan.

A RAM tanulós tesztben a megfelelő teljesítményhez a hippocampus-t és a PFC-t összekötő neurális hálózat épségére van szükség (Floresco et al., 1997). A téri munkamemória tesztben a megfelelő teljesítményhez szükséges a hippocampus és a mPFC közti megfelelő információáramlás (Jay and Witter, 1991). A MAM-E17 kezelés számos olyan neurális és neurokémiai változást idéz elő, amely skizofréniában is megfigyelhető, mint a hippocampus és a PFC térfogatcsökkenése, a PFC módosult szerveződése és működése, valamint a mezolimbikus DA-rendszer túlműködése (Flagstad et al., 2005; Flagstad et al., 2004; Lavin et al., 2005; Le Pen et al., 2006; Moore et al., 2006; Penschuck et al., 2006). A sejtek megváltozott elhelyezkedése mindkét struktúrában befolyásolhatja a köztük lévő kapcsolatot, azaz a hippocampális axonok alternatív útvonalon futhatnak a kiindulási pont megváltozása és végpont sejtjeinek hibás elrendeződése miatt (Gourevitch et al., 2004). Ennek funkcionális következményeként MAM-E17 állatban a limbikus-kortikális szinkron aktivitás redukálódik (Belujon et al., 2013; Phillips et al., 2012a).

Összegezve tehát a kondicionálási fázisban a MAM-kezelt állatok teljesítménye megfelelő hosszútávú memória és munkamemória-képességekről tanúskodott prepubertás és felnőttkort tekintve, pubertáskorban azonban kognitív zavar mutatkozott. Ezzel szemben reverz paradigmban az állatok mindhárom korcsoportjánál teljesítményromlás jelentkezett. Emberben a skizofrénia pszichotikus és egyéb pozitív szimptomái periodikusan jelentkeznek, illetve felerősödnek (Cannon, 2015). Nem zárható ki, hogy MAM-E17 állatokban hasonló folyamatok léteznek, amelyek befolyásolhatják a kognitív teljesítményt. A kondicionálási paradigmban megfigyelt normál teljesítmény összhangban van Manoach teóriájával (Manoach, 2003), mely szerint a munkamemória-terhelés és a PFC aktiváltsági állapota között fordított U alakú összefüggés van, és ez a görbe egészséges személyekhez képest skizofréneknél balra tolódott. Ezért feltételezhetjük, hogy ahogy a feladat nehezebbé válik, a skizofrén betegek teljesítménye romlik. Ehhez hasonlóan, kísérleteinkben a MAM-kezelt állatok kondicionálási fázisban megfelelően teljesítettek, azonban reverz paradigmban, amikor a feladat komplexebbé vált, a hibák száma szignifikánsan nagyobb lett.

### 5.3. Szövetteni vizsgálatok

A kísérleteinket követő szövetteni analízis validálta az általunk végzett MAM-injekció sikerességét. Az elemzések az irodalmi adatokkal összhangban a **MAM-E17 állatok agytérfogatának csökkenését** mutatták ki (Flagstad et al., 2004; Matricon et al., 2010; Moore et al., 2006). A **dorsalis hippocampusban a térfogatcsökkenésen túl a CA1-CA3 régióban sejtdiszperziót** (rendezetlen sejtelhelyezkedés) és **heterotópiákat** figyeltünk meg az irodalmi adatokhoz hasonlóan (Flagstad et al., 2005; Flagstad et al., 2004; Gourevitch et al., 2004; Le Pen et al., 2006; Matricon et al., 2010; Penschuck et al., 2006; Sanderson et al., 2012). A prefrontális kérget vizsgálva néhány MAM-E17 állatból származó agyban csökkent

kéregvastagságot találtunk, azonban összességében nem volt szignifikáns különbség a MAM-kezelt és a kontroll csoport között, bár korábbi tanulmányok beszámoltak erről (Flagstad et al., 2005; Moore et al., 2006). Hasonló neuropatológias torzulások gyakran megfigyelhetők a humán skizofrén agyban. Elváltozások találhatóak a kérgi és szubkortikális strukturákban (Csernansky et al., 2004; Harrison and Weinberger, 2005) továbbá a hippocampus sejtjeinek rendezetlensége szintén fellelhető (Flagstad et al., 2004; Jönsson et al., 1999).



## 6. Összefoglalás

A skizofrénia humán kognitív betegség, amely komplex etiológiája és szimptomatológiája miatt ma sem gyógyítható, és nem is kezelhető maradéktalanul. Ugyanezen okoknál fogva a betegséget egyetlen állatmodell sem képes tökéletesen reprezentálni (Jones et al., 2011; Lazar et al., 2011). Különösen a betegek személyes beszámolójára alapuló tünetek, mint a hallucinációk, téveszmék, szervezetlen gondolkodás, érzelmi elsivárosodás, alogia vagy avolúció tűnnek megfoghatatlannak állatkísérletekben. Fontos továbbá figyelembe venni, hogy az ember és a rágcsáló központi idegrendszere nem mutat egyértelmű homológiát minden szinten (Lazar et al., 2011).

Mindezek ellenére az állatmodellek fontos eszközök az etiológiai és mechanisztikus hipotézisek tanulmányozásában (Marcotte et al., 2001). Míg a humán vizsgálatok nagyrészt korrelációs jellegűek, az állatkísérletek lehetővé teszik a központi idegrendszer működésébe történő kísérletes beavatkozásokat, így kiegészítik a humán irodalmat. Az állatmodellek hasznosak lehetnek a skizofrénia kifejlődésének hátterét képező mechanizmusok megértésében, mivel lehetővé teszik az egyes rizikófaktorok hatásának izolált vizsgálatát. A genetikai és idegfejlődési modellek biztosíthatják a betegség okait képező strukturális és molekuláris változások vizsgálatát az élet különböző szakaszaiban, ezzel segítik a betegség progressziójának és az ebben résztvevő faktoroknak a tanulmányozását. Az állatmodelleken végezhető invazív vizsgálatok az új terápiás szerek tesztelését is biztosítják.

Egy megfelelő állatmodell három fő kritériumnak kell, hogy megfeleljen: a „face” validitás (anatómiai, biokémiai, neuropatológiai és magatartási jellemzők), a konstrukciós (etiológiai) validitás (teoretikus neurobiológiai alapok és patológia), és a prediktív validitás (megfelelő farmakológiai válaszok) (Jones et al., 2011). A legtöbb rágcsálómodell a pozitív szimptomákra emlékeztető tünetek megjelenítésére korlátozódik, míg a kognitív és negatív

tünetekkel analóg jelenségek hiányoznak. Azonban éppen ezek azok a tünetek, amelyek a jelenlegi antipszichotikumokra rezisztensek (Nuechterlein et al., 2004), ezért a további kutatások szempontjából a leglényegesebbek.

Az általunk választott MAM-E17 modell ehhez megfelelő eszköz lehet. Mind a neurotranszmitter-rendszerek működésében megfigyelhető eltérések, mind a szövettani elváltozások nagymértékben emlékeztetnek a betegeknél tapasztaltakra. Ezen felül a modell mindhárom tünetcsoportot megjeleníti, ezért megfelel a „face” validitás kritériumának. További nagy előnye, hogy idegfejlődési modell, azaz a prenatális időszakban történt káros behatás megzavarva az idegrendszer fejlődését, csak a struktúrák érését követően, serdülőkori kezdettel fejt ki hatásait. Képes továbbá a skizofréniaszerű fenotípus átörökítésére. Ezek biztosítják a modell konstrukciós validitását. Az eddig elvégzett, antipszichotikumok és egyéb kezelések hatásait vizsgáló kísérletek eredményei alapján a modell prediktív validitása is ígéretesnek tűnik.

Jelen dolgozat célja a MAM-E17 modell általános tulajdonságainak, magatartásának, valamint kognitív képességeinek több életkoron átívelő vizsgálata volt. Ennek során kimutattuk, hogy a MAM-E17 állatok **szignifikánsan fokozott lokomotoros aktivitást mutattak és sztereotip magatartások gyakorisága is megnövekedett pubertáskori kezdettel, amely felnőttkorban is megmaradt.** Ez párhuzamba állítható a skizofrénia pozitív tüneteinek pubertáskori megjelenésével. A **PPI-deficit ugyanezt az életkori mintázatot mutatta: pubertáskorban megjelent és felnőtt korban is megmaradt.** A **hiperaktivitás és a sztereotip magatartások számának növekedése egy komplex exploratív-orientatív magatartás következménye lehet, amely a környezetre adott fokozott válaszkészséget tükröz,** különösen a proximális stimulusok esetén. **Ennek hátterében a hibásan működő szenzoros-motoros kapuzó mechanizmusok állhatnak,** amelyek működési zavarát a PPI deficit is jelzi. **Rotarod tesztben a MAM-E17 állatok a kontrollokhöz képest pubertásban**

és felnőttkorban is szignifikánsan hosszabb ideig maradtak a hengeren, ami jelzi, hogy a **motoros koordinációs készségeik épek**. A fokozott teljesítmény lehet hiperaktivitás következménye. A MAM-E17 állatok szorongási állapota egy érdekes időbeli mintázatot követett: **az anxiolitikus hatás, amely jelen volt prepubertásban, késői pubertásban eltűnt, majd felnőttkorban újra megjelent**. A MAM-E17 állatok kondicionálási paradigmában nyújtott teljesítménye alapján a tanulási képességek, ill. hosszú távú memória és a munkamemória prepubertás és felnőtt korban megfelelő. A reverz kondicionálási szakaszban megfigyelhető teljesítménycsökkenés azonban munkamemória-zavarra utal. A teljesítményzavar reverz paradigmára történő korlátozódása jelezheti, hogy a **munkamemória-deficit állapotfüggő**. Reverz paradigmában a MAM-kezelt állatok **nem képesek az új szabály követésére**, amely a reverz tanulás, és általánosan a **magatartási/tanulási flexibilitás zavarának** tudható be. A **munkamemóriazavar és a magatartási flexibilitás zavar is mindhárom vizsgált életkorban jelen volt**. A kondicionálási paradigmában **pubertáskorban** megnövekedett hibaszám jelezheti, hogy ebben a periódusban **fokozottabb az érzékenység**. A **kognitív teljesítmény kondicionálási fázisban megfigyelt életkor szerinti mintázata MAM-kezelt állatoknál megegyezik a szorongási állapot életkor szerinti mintázatával**. A szövettani analízis a MAM-E17 állatoknál a **teljes agy és a cerebrum** térfogatának csökkenését mutatta ki. A **dorsalis hippocampusban térfogatcsökkenést, a piramisisejtek diszperz elhelyezkedését** és heterotópiákat figyeltünk meg a CA1-CA3 régióban, míg az **mPFC területén** az esetek egy részében a **kéregvastagság csökkenését** tapasztaltuk

**Jelen munkánk az első olyan kísérletsorozat, amely a skizofrénszerű szimptomák pubertáskori fejlődésére fókuszálva végigköveti a magatartási paraméterek változásait prepubertástól felnőttkorig (ugyanazon állatokon)**. Vizsgálataink során igazoltuk a skizofréniához hasonló tünetek életkor szerinti megjelenési mintázatát és a szövettani

károsodásokat. Mindezek alapján a modell használhatónak tűnik különböző gyógyszer-targetek kísérletes tanulmányozásában, amely előmozdíthatja a betegek preventív kezelésére irányuló klinikai kutatásokat.

## 7. Köszönetnyilvánítás

A dolgozat létrejöttét a *Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar*, valamint a *Richter Gedeon Talentum Alapítvány* támogatása tette lehetővé.

Hálás köszönettel tartozom témavezetőimnek, *Prof. Dr. Lénárd László* akadémikusnak, és *Prof. Dr. Szabó Imrének*, akik lehetővé tették, hogy PhD-hallgatóként témájukhoz csatlakozhassak. Köszönettel tartozom továbbá *Prof. Dr. Kállai János*nak, a PTE ÁOK Magatartástudományi Intézet akkori igazgatójának támogatásáért és hasznos szakmai tanácsaiért.

Köszönettel tartozom *Prof. Dr. Ábrahám Istvánnak* a PTE ÁOK Élettani Intézet igazgatójának, hogy lehetővé tette a fokozat megszerzését.

Köszönetemet szeretném kifejezni *Prof. Dr. Karádi Zoltánnak* a PTE ÁOK Élettani Intézet korábbi igazgatójának a publikációk megírása során nyújtott segítségével, hasznos szakmai tanácsaiért, támogatásáért és azért, hogy biztosította a munkámhoz a biztos hátteret.

Köszönettel tartozom továbbá *Dr. Ollmann Tamás*nak, *Dr. Péczely László*nak, *Dr. Petykó Zoltánnak*, *Dr. Gálosi Ritának*, *Dr. Tóth Attilának*, *Dr. Dusa Daniellának*, *Dr. Kovács Anitának*, *Dr. László Kristófnak*, *Dr. Kertes Erikának*, *Berta Beátának* és *Dr. Zagoracz Olgának* a kísérletek során nyújtott segítségükért és az értékes szakmai vitákért, tanácsaikért.

Köszönetet szeretnék mondani *Szabó Ádámnak*, *Hegedűs Dávid Áronnak*, *Trencsényi Eszternek*, *Tóth-Pál Zsófiának* és *Mokbel Tamarának* a kísérletek kivitelezésében nyújtott segítségükért.

Végezetül külön köszönetet szeretnék mondani *Szabó Erikának*, *Károly Enikőnek*, *Gonda Ágnesnek*, *Pázmányné Sulmics Borbálának* valamint *Konyovitsné Schulteisz Annának* a kísérletek kivitelezésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségével, valamint *Korona Erzsébetnek* és *Géczi Fanninak* a szövettani feldolgozás során nyújtott segítségért.

Köszönöm továbbá az *Élettani és Magatartástudományi Intézet többi munkatársának* és *családomnak*, hogy támogatásukkal és segítségükkel létrejöhett ez a dolgozat.

## 8. Rövidítésjegyzék

$\alpha 7$ nAChR:  $\alpha 7$  nikotinos acetilkolinreceptor

ANOVA: varianciaanalízis

ASR: akusztikus startle reflex

BDNF: agyi eredetű növekedési faktor (brain derived neurotrophic factor),

CNTRICS: “Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia”

CPT: continuous performance task

DA: dopamin

EP3: Early Psychosis Prediction and Prevention

EPM: emelt keresztpalló (elevated plus maze)

GABA: gamma-amino-vajsav

HDAC: hiszton deacetiláz

LTD: long-term depresszió

LTP: long-term potenciáció

MAM: metilazoximetanol-acetát

MAP: mikrotubulushoz asszociált proteinek

MATRICES: Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia

MCCB: „MATRICS Consensus Cognitive Battery”

mGlu5: metabotrop glutamátreceptor 5

mGluR2, mGluR3: metabotrop glutamátreceptor 2, metabotrop glutamátreceptor 3

MMN: mismatch negativitás

mPFC: mediális prefrontális kéreg

n.Acc: nucleus accumbens

NGF: idegi növekedési faktor (nerve growth factor)

NIMH: National Institute of Mental Health

NVHL: neonatális ventrális hippocampus lézió

OPF: open field

PCP: fenciklidin

PD: posztnatális nap

PET: pozitron emmissziós tomográfia

PFC: prefrontális kéreg

PPI: prepulse inhibíció

PV: parvalbumin

RAM: radial arm maze

RELN: reelin

rpm: fordulatszám/perc

S.E.M.: standard error of the mean

vhipp: ventrális hippocampus

vsub: ventrális subiculum

VP: ventrális pallidum

## 9. Irodalomjegyzék

- Adler, L.E., Pachtman, E., Franks, R.D., Pecevich, M., Waldo, M.C., Freedman, R., 1982. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 17, 639-654.
- Akbarian, S., Kim, J.J., Potkin, S.G., Hagman, J.O., Tafazzoli, A., Bunney, W.E., Jr., Jones, E.G., 1995. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Archives of general psychiatry* 52, 258-266.
- Andersen, S.L., Gazzara, R.A., 1996. Effects of (-)-sulpiride on dopamine release in striatum of developing rats: degree of depolarization influences responsiveness. *J Neurochem* 67, 1931-1937.
- Arnold, S.E., Franz, B.R., Gur, R.C., Gur, R.E., Shapiro, R.M., Moberg, P.J., Trojanowski, J.Q., 1995. Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *The American journal of psychiatry* 152, 738-748.
- Baier, P.C., Blume, A., Koch, J., Marx, A., Fritzer, G., Aldenhoff, J.B., Schiffelholz, T., 2009. Early postnatal depletion of NMDA receptor development affects behaviour and NMDA receptor expression until later adulthood in rats--a possible model for schizophrenia. *Behav Brain Res* 205, 96-101.
- Balduini, W., Lombardelli, G., Peruzzi, G., Cattabeni, F., 1991. Treatment with methylazoxymethanol at different gestational days: physical, reflex development and spontaneous activity in the offspring. *Neurotoxicology* 12, 179-188.
- Baron, K., Neumayer, B., Amerstorfer, E., Scheurer, E., Diwoy, C., Stollberger, R., Sprenger, H., Weinberg, A.M., 2016. Time-Dependent Changes in T1 during Fracture Healing in Juvenile Rats: A Quantitative MR Approach. *PLoS One* 11, e0164284.
- Bator, E., Latusz, J., Glowacka, U., Radaszkiewicz, A., Mudlaff, K., Mackowiak, M., 2018. Adolescent Social Isolation Affects Schizophrenia-Like Behavior in the MAM-E17 Model of Schizophrenia. *Neurotox Res* 34, 305-323.
- Bator, E., Latusz, J., Radaszkiewicz, A., Wedzony, K., Mackowiak, M., 2015. Valproic acid (VPA) reduces sensorimotor gating deficits and HDAC2 overexpression in the MAM animal model of schizophrenia. *Pharmacol Rep* 67, 1124-1129.
- Baxter-Jones, A.D.G., 2008. Growth and maturation, in: Armstrong, N., van Mechelen, W. (Eds.), *Paediatric Exercise Science and Medicine*, 2 ed. Oxford University Press, pp. 157-168.
- Bayer, S.A., Altman, J., 2004. Development of the telencephalon: neural stem cells, neurogenesis, and neuronal migration, *The rat nervous system*. Elsevier, pp. 27-73.
- Bayer, S.A., Altman, J., Russo, R.J., Zhang, X., 1993. Timetables of neurogenesis in the human brain based on experimentally determined patterns in the rat. *Neurotoxicology* 14, 83-144.
- Belujon, P., Patton, M.H., Grace, A.A., 2013. Disruption of prefrontal cortical-hippocampal balance in a developmental model of schizophrenia: reversal by sulpiride. *Int J Neuropsychopharmacol* 16, 507-512.
- Belujon, P., Patton, M.H., Grace, A.A., 2014. Role of the prefrontal cortex in altered hippocampal-accumbens synaptic plasticity in a developmental animal model of schizophrenia. *Cereb Cortex* 24, 968-977.
- Benes, F.M., Lim, B., Matzilevich, D., Walsh, J.P., Subburaju, S., Minns, M., 2007. Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 10164-10169.
- Benes, F.M., Sorensen, I., Bird, E.D., 1991. Reduced neuronal size in posterior hippocampus of schizophrenic patients. *Schizophrenia bulletin* 17, 597-608.
- Birrell, J.M., Brown, V.J., 2000. Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat. *J Neurosci* 20, 4320-4324.
- Bogerts, B., Ashtari, M., Degreef, G., Alvir, J.M.J., Bilder, R.M., Lieberman, J.A., 1990. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 35, 1-13.



Borrell, V., Del Rio, J.A., Alcantara, S., Derer, M., Martinez, A., D'Arcangelo, G., Nakajima, K., Mikoshiba, K., Derer, P., Curran, T., Soriano, E., 1999. Reelin regulates the development and synaptogenesis of the layer-specific entorhino-hippocampal connections. *J Neurosci* 19, 1345-1358.

Braff, D.L., Geyer, M.A., 1990. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Archives of general psychiatry* 47, 181-188.

Braff, D.L., Geyer, M.A., Swerdlow, N.R., 2001. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 156, 234-258.

Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Biellau, H., Bernstein, H.G., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, K., Jankowski, Z., Kumaratilake, J., Henneberg, M., Gos, T., 2014. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Frontiers in psychiatry* 5, 47.

Brown, A.S., Begg, M.D., Gravenstein, S., Schaefer, C.A., Wyatt, R.J., Bresnahan, M., Babulas, V.P., Susser, E.S., 2004. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 61, 774-780.

Brown, A.S., Schaefer, C.A., Wyatt, R.J., Goetz, R., Begg, M.D., Gorman, J.M., Susser, E.S., 2000. Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. *Schizophrenia bulletin* 26, 287-295.

Brown, J.W., Whitehead, C.A., Basso, A.M., Rueter, L.E., Zhang, M., 2013. Preclinical evaluation of non-imidazole histamine H3 receptor antagonists in comparison to atypical antipsychotics for the treatment of cognitive deficits associated with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 16, 889-904.

Bureš, J., Burešová, O., Huston, J., 1983. *Techniques and Basic Experiments for the Study of Brain and Behavior*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam.

Burešová, O., 1980. Spatial memory and instrumental conditioning. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 40, 51-65.

Burton, C.Z., Vella, L., Harvey, P.D., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Twamley, E.W., 2013. Factor structure of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) in schizophrenia. *Schizophr Res* 146, 244-248.

Byne, W., Buchsbaum, M.S., Mattiace, L.A., Hazlett, E.A., Kemether, E., Elhakem, S.L., Purohit, D.P., Haroutunian, V., Jones, L., 2002. Postmortem assessment of thalamic nuclear volumes in subjects with schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 159, 59-65.

Campion, S.N., Carvallo, F.R., Chapin, R.E., Nowland, W.S., Beauchamp, D., Jamon, R., Koitz, R., Winton, T.R., Cappon, G.D., Hurtt, M.E., 2013. Comparative assessment of the timing of sexual maturation in male Wistar Han and Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol* 38, 16-24.

Cannon, T.D., 2015. How Schizophrenia Develops: Cognitive and Brain Mechanisms Underlying Onset of Psychosis. *Trends in cognitive sciences* 19, 744-756.

Cannon, T.D., Bearden, C.E., Hollister, J.M., Rosso, I.M., Sanchez, L.E., Hadley, T., 2000. Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophrenia bulletin* 26, 379-393.

Cannon, T.D., Kaprio, J., Lonqvist, J., Huttunen, M., Koskenvuo, M., 1998. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Archives of general psychiatry* 55, 67-74.

Cannon, T.D., Thompson, P.M., van Erp, T.G., Toga, A.W., Poutanen, V.P., Huttunen, M., Lonqvist, J., Standerskjold-Nordenstam, C.G., Narr, K.L., Khaledy, M., Zoumalan, C.I., Dail, R., Kaprio, J., 2002. Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 3228-3233.

Carpenter, W.T., Koenig, J.I., 2008. The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities. *Neuropsychopharmacology* 33, 2061-2079.

Cattabeni, F., Di Luca, M., 1997. Developmental models of brain dysfunctions induced by targeted cellular ablations with methylazoxymethanol. *Physiological reviews* 77, 199-215.

Cattane, N., Richetto, J., Cattaneo, A., 2018. Prenatal exposure to environmental insults and enhanced risk of developing Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder: focus on biological pathways and epigenetic mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*.

Ceranik, K., Deng, J., Heimrich, B., Lubke, J., Zhao, S., Forster, E., Frotscher, M., 1999. Hippocampal Cajal-Retzius cells project to the entorhinal cortex: retrograde tracing and intracellular labelling studies. *Eur J Neurosci* 11, 4278-4290.

Chance, S.A., Esiri, M.M., Crow, T.J., 2002. Amygdala volume in schizophrenia: post-mortem study and review of magnetic resonance imaging findings. *Br J Psychiatry* 180, 331-338.

Chen, L., Perez, S.M., Lodge, D.J., 2014. An augmented dopamine system function is present prior to puberty in the methylazoxymethanol acetate rodent model of schizophrenia. *Dev Neurobiol* 74, 907-917.

Chen, W.J., Faraone, S.V., 2000. Sustained attention deficits as markers of genetic susceptibility to schizophrenia. *American journal of medical genetics* 97, 52-57.

Chin, C.L., Curzon, P., Schwartz, A.J., O'Connor, E.M., Rueter, L.E., Fox, G.B., Day, M., Basso, A.M., 2011. Structural abnormalities revealed by magnetic resonance imaging in rats prenatally exposed to methylazoxymethanol acetate parallel cerebral pathology in schizophrenia. *Synapse* 65, 393-403.

Cho, R.Y., Konecky, R.O., Carter, C.S., 2006. Impairments in frontal cortical gamma synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 19878-19883.

Chudasama, Y., Passetti, F., Rhodes, S.E., Lopian, D., Desai, A., Robbins, T.W., 2003. Dissociable aspects of performance on the 5-choice serial reaction time task following lesions of the dorsal anterior cingulate, infralimbic and orbitofrontal cortex in the rat: differential effects on selectivity, impulsivity and compulsivity. *Behav Brain Res* 146, 105-119.

Chudasama, Y., Robbins, T.W., 2003. Dissociable contributions of the orbitofrontal and infralimbic cortex to pavlovian autoshaping and discrimination reversal learning: further evidence for the functional heterogeneity of the rodent frontal cortex. *J Neurosci* 23, 8771-8780.

Conrad, A.J., Abebe, T., Austin, R., Forsythe, S., Scheibel, A.B., 1991. Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Archives of general psychiatry* 48, 413-417.

Crider, A., 1997. Perseveration in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 23, 63-74.

Csernansky, J.G., Schindler, M.K., Splinter, N.R., Wang, L., Gado, M., Selemon, L.D., Rastogi-Cruz, D., Posener, J.A., Thompson, P.A., Miller, M.I., 2004. Abnormalities of thalamic volume and shape in schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 161, 896-902.

Damaraju, E., Allen, E.A., Belger, A., Ford, J.M., McEwen, S., Mathalon, D.H., Mueller, B.A., Pearlson, G.D., Potkin, S.G., Preda, A., Turner, J.A., Vaidya, J.G., van Erp, T.G., Calhoun, V.D., 2014. Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *Neuroimage Clin* 5, 298-308.

Danos, P., Baumann, B., Kramer, A., Bernstein, H.G., Stauch, R., Krell, D., Falkai, P., Bogerts, B., 2003. Volumes of association thalamic nuclei in schizophrenia: a postmortem study. *Schizophr Res* 60, 141-155.

Danos, P., Schmidt, A., Baumann, B., Bernstein, H.G., Northoff, G., Stauch, R., Krell, D., Bogerts, B., 2005. Volume and neuron number of the mediodorsal thalamic nucleus in schizophrenia: a replication study. *Psychiatry Res* 140, 281-289.

Day, R., Nielsen, J.A., Korten, A., Ernberg, G., Dube, K.C., Gebhart, J., Jablensky, A., Leon, C., Marsella, A., Olatawura, M., et al., 1987. Stressful life events preceding the acute onset of schizophrenia: a cross-national study from the World Health Organization. *Cult Med Psychiatry* 11, 123-205.

de Bruin, J.P., Sanchez-Santed, F., Heinsbroek, R.P., Donker, A., Postmes, P., 1994. A behavioural analysis of rats with damage to the medial prefrontal cortex using the Morris water maze: evidence for behavioural flexibility, but not for impaired spatial navigation. *Brain Res* 652, 323-333.

Dehmelt, L., Halpain, S., 2004. Actin and microtubules in neurite initiation: are MAPs the missing link? *J Neurobiol* 58, 18-33.

Devroye, C., Haddjeri, N., Cathala, A., Rovera, R., Drago, F., Piazza, P.V., Artigas, F., Spampinato, U., 2017. Opposite control of mesocortical and mesoaccumbal dopamine pathways by serotonin2B receptor blockade: Involvement of medial prefrontal cortex serotonin1A receptors. *Neuropharmacology* 119, 91-99.

Dias, R., Robbins, T.W., Roberts, A.C., 1996. Primate analogue of the Wisconsin Card Sorting Test: effects of excitotoxic lesions of the prefrontal cortex in the marmoset. *Behav Neurosci* 110, 872-886.

Du, Y., Grace, A.A., 2013. Peripubertal diazepam administration prevents the emergence of dopamine system hyperresponsivity in the MAM developmental disruption model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 38, 1881-1888.

Ellenbroek, B.A., van den Kroonenberg, P.T., Cools, A.R., 1998. The effects of an early stressful life event on sensorimotor gating in adult rats. *Schizophr Res* 30, 251-260.

Elliott, R., McKenna, P.J., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., 1995. Neuropsychological evidence for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Psychol Med* 25, 619-630.

Elvevag, B., McCormack, T., Gilbert, A., Brown, G.D., Weinberger, D.R., Goldberg, T.E., 2003. Duration judgements in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 33, 1249-1261.

Evans, L.A., Kevin, M.J., Jenkins, E.C., 1977. Human sister chromatid exchange caused by methylazoxymethanol acetate. *Mutation research* 56, 51-58.

Ewing, S.G., Grace, A.A., 2013. Deep brain stimulation of the ventral hippocampus restores deficits in processing of auditory evoked potentials in a rodent developmental disruption model of schizophrenia. *Schizophr Res* 143, 377-383.

Fatemi, S.H., Earle, J.A., McMenomy, T., 2000. Reduction in Reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Mol Psychiatry* 5, 654-663, 571.

Featherstone, R.E., Burton, C.L., Coppa-Hopman, R., Rizos, Z., Sinyard, J., Kapur, S., Fletcher, P.J., 2009. Gestational treatment with methylazoxymethanol (MAM) that disrupts hippocampal-dependent memory does not alter behavioural response to cocaine. *Pharmacol Biochem Behav* 93, 382-390.

Featherstone, R.E., Rizos, Z., Kapur, S., Fletcher, P.J., 2008. A sensitizing regimen of amphetamine that disrupts attentional set-shifting does not disrupt working or long-term memory. *Behav Brain Res* 189, 170-179.

Featherstone, R.E., Rizos, Z., Nobrega, J.N., Kapur, S., Fletcher, P.J., 2007. Gestational methylazoxymethanol acetate treatment impairs select cognitive functions: parallels to schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 32, 483-492.

Fiore, M., Grace, A.A., Korf, J., Stampachiachiere, B., Aloe, L., 2004. Impaired brain development in the rat following prenatal exposure to methylazoxymethanol acetate at gestational day 17 and neurotrophin distribution. *Neuroreport* 15, 1791-1795.

Fiore, M., Talamini, L., Angelucci, F., Koch, T., Aloe, L., Korf, J., 1999. Prenatal methylazoxymethanol acetate alters behavior and brain NGF levels in young rats: a possible correlation with the development of schizophrenia-like deficits. *Neuropharmacology* 38, 857-869.

Flagstad, P., Glenthøj, B.Y., Didriksen, M., 2005. Cognitive deficits caused by late gestational disruption of neurogenesis in rats: a preclinical model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 30, 250-260.

Flagstad, P., Mork, A., Glenthøj, B.Y., van Beek, J., Michael-Titus, A.T., Didriksen, M., 2004. Disruption of neurogenesis on gestational day 17 in the rat causes behavioral changes relevant to positive and negative schizophrenia symptoms and alters amphetamine-induced dopamine release in nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* 29, 2052-2064.

Floresco, S.B., Magyar, O., Ghods-Sharifi, S., Vexelman, C., Tse, M.T., 2006. Multiple dopamine receptor subtypes in the medial prefrontal cortex of the rat regulate set-shifting. *Neuropsychopharmacology* 31, 297-309.

Floresco, S.B., Seamans, J.K., Phillips, A.G., 1997. Selective roles for hippocampal, prefrontal cortical, and ventral striatal circuits in radial-arm maze tasks with or without a delay. *J Neurosci* 17, 1880-1890.

Floresco, S.B., West, A.R., Ash, B., Moore, H., Grace, A.A., 2003. Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nat Neurosci* 6, 968-973.

Foley, C., Corvin, A., Nakagome, S., 2017. Genetics of Schizophrenia: Ready to Translate? *Curr Psychiatry Rep* 19, 61.

Freedman, R., Adler, L.E., Gerhardt, G.A., Waldo, M., Baker, N., Rose, G.M., Drebing, C., Nagamoto, H., Bickford-Wimer, P., Franks, R., 1987. Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 13, 669-678.

Gao, X.M., Sakai, K., Roberts, R.C., Conley, R.R., Dean, B., Tamminga, C.A., 2000. Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 157, 1141-1149.

Garey, L., 2010. When cortical development goes wrong: schizophrenia as a neurodevelopmental disease of microcircuits. *J Anat* 217, 324-333.

Gastambide, F., Cotel, M.C., Gilmour, G., O'Neill, M.J., Robbins, T.W., Tricklebank, M.D., 2012. Selective remediation of reversal learning deficits in the neurodevelopmental MAM model of schizophrenia by a novel mGlu5 positive allosteric modulator. *Neuropsychopharmacology* 37, 1057-1066.

Gastambide, F., Taylor, A.M., Palmer, C., Svard, H., Karjalainen, M., Janhunen, S.K., Tricklebank, M., Bannerman, D.M., 2015. Alterations in spatial memory and anxiety in the MAM E17 rat model of hippocampal pathology in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 232, 4099-4112.

Geyer, M.A., Krebs-Thomson, K., Braff, D.L., Swerdlow, N.R., 2001. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)* 156, 117-154.

Gill, K.M., Grace, A.A., 2014. Corresponding decrease in neuronal markers signals progressive parvalbumin neuron loss in MAM schizophrenia model. *Int J Neuropsychopharmacol* 17, 1609-1619.

Gill, K.M., Lodge, D.J., Cook, J.M., Aras, S., Grace, A.A., 2011. A novel alpha5GABA(A)R-positive allosteric modulator reverses hyperactivation of the dopamine system in the MAM model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 36, 1903-1911.

Glantz, L.A., Lewis, D.A., 2000. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 57, 65-73.

Glausier, J.R., Lewis, D.A., 2018. Mapping pathologic circuitry in schizophrenia. *Handb Clin Neurol* 150, 389-417.

Goda, S.A., Olszewski, M., Piasecka, J., Rejniak, K., Whittington, M.A., Kasicki, S., Hunt, M.J., 2015. Aberrant high frequency oscillations recorded in the rat nucleus accumbens in the methylazoxymethanol acetate neurodevelopmental model of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 61, 44-51.

Goffinet, A.M., 1979. An early development defect in the cerebral cortex of the reeler mouse. A morphological study leading to a hypothesis concerning the action of the mutant gene. *Anatomy and embryology* 157, 205-216.

Gold, J.M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 1997. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 54, 159-165.

Goldman-Rakic, P.S., 1994. Working memory dysfunction in schizophrenia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 6, 348-357.

Gomes, F.V., Guimaraes, F.S., Grace, A.A., 2014. Effects of pubertal cannabinoid administration on attentional set-shifting and dopaminergic hyper-responsivity in a developmental disruption model of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 18.

Gomes, F.V., Rincon-Cortes, M., Grace, A.A., 2016. Adolescence as a period of vulnerability and intervention in schizophrenia: Insights from the MAM model. *Neurosci Biobehav Rev* 70, 260-270.

Gomez, F., Manalo, S., Dallman, M.F., 2004. Androgen-sensitive changes in regulation of restraint-induced adrenocorticotropin secretion between early and late puberty in male rats. *Endocrinology* 145, 59-70.

Gonzalez-Burgos, G., Kroner, S., Krimer, L.S., Seamans, J.K., Urban, N.N., Henze, D.A., Lewis, D.A., Barrionuevo, G., 2002. Dopamine modulation of neuronal function in the monkey prefrontal cortex. *Physiol Behav* 77, 537-543.

Goto, Y., Grace, A.A., 2005. Dopamine-dependent interactions between limbic and prefrontal cortical plasticity in the nucleus accumbens: disruption by cocaine sensitization. *Neuron* 47, 255-266.

Goto, Y., Grace, A.A., 2006. Alterations in medial prefrontal cortical activity and plasticity in rats with disruption of cortical development. *Biol Psychiatry* 60, 1259-1267.

Gourevitch, R., Rocher, C., Le Pen, G., Krebs, M.O., Jay, T.M., 2004. Working memory deficits in adult rats after prenatal disruption of neurogenesis. *Behav Pharmacol* 15, 287-292.

Grace, A.A., 1991. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 41, 1-24.

Grace, A.A., 2000. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 31, 330-341.

Grace, A.A., 2010. Dopamine system dysregulation by the ventral subiculum as the common pathophysiological basis for schizophrenia psychosis, psychostimulant abuse, and stress. *Neurotoxicity Research* 18, 367-376.

Green, M.F., 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American journal of psychiatry* 153, 321-330.

Greenwood, T.A., Swerdlow, N.R., Gur, R.E., Cadenhead, K.S., Calkins, M.E., Dobie, D.J., Freedman, R., Green, M.F., Gur, R.C., Lazzaroni, L.C., Nuechterlein, K.H., Olincy, A., Radant, A.D., Ray, A., Schork, N.J., Seidman, L.J., Siever, L.J., Silverman, J.M., Stone, W.S., Sugar, C.A., Tsuang, D.W., Tsuang, M.T., Turetsky, B.I., Light, G.A., Braff, D.L., 2013. Genome-wide linkage analyses of 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 170, 521-532.

Guidotti, A., Auta, J., Davis, J.M., Di-Giorgi-Gerevini, V., Dwivedi, Y., Grayson, D.R., Impagnatiello, F., Pandey, G., Pesold, C., Sharma, R., Uzunov, D., Costa, E., 2000. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Archives of general psychiatry* 57, 1061-1069.

Gulchina, Y., Xu, S.J., Snyder, M.A., Elefant, F., Gao, W.J., 2017. Epigenetic mechanisms underlying NMDA receptor hypofunction in the prefrontal cortex of juvenile animals in the MAM model for schizophrenia. *J Neurochem* 143, 320-333.

Hanlon, F.M., Sutherland, R.J., 2000. Changes in adult brain and behavior caused by neonatal limbic damage: implications for the etiology of schizophrenia. *Behav Brain Res* 107, 71-83.

Harrison, P.J., 1999. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain : a journal of neurology* 122 ( Pt 4), 593-624.

Harrison, P.J., Eastwood, S.L., 1998. Preferential involvement of excitatory neurons in medial temporal lobe in schizophrenia. *Lancet* 352, 1669-1673.

Harrison, P.J., Law, A.J., Eastwood, S.L., 2003. Glutamate receptors and transporters in the hippocampus in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 1003, 94-101.

Harrison, P.J., Weinberger, D.R., 2005. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 10, 40-68; image 45.

Hashimoto, T., Volk, D.W., Eggan, S.M., Mirnics, K., Pierri, J.N., Sun, Z., Sampson, A.R., Lewis, D.A., 2003. Gene expression deficits in a subclass of GABA neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *J Neurosci* 23, 6315-6326.

Hazane, F., Krebs, M.O., Jay, T.M., Le Pen, G., 2009. Behavioral perturbations after prenatal neurogenesis disturbance in female rat. *Neurotox Res* 15, 311-320.

Heckers, S., 2001. Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus* 11, 520-528.

Henry, J.L., 1982. Electrophysiological studies on the neuroactive properties of neurotensin. *Ann N Y Acad Sci* 400, 216-227.

Hertzmann, M., Reba, R.C., Kotlyarov, E.V., 1990. Single photon emission computed tomography in phencyclidine and related drug abuse. *The American journal of psychiatry* 147, 255-256.

Hill, M., Crumlish, N., Clarke, M., Whitty, P., Owens, E., Renwick, L., Browne, S., Macklin, E.A., Kinsella, A., Larkin, C., Waddington, J.L., O'Callaghan, E., 2012. Prospective relationship of duration of untreated psychosis to psychopathology and functional outcome over 12 years. *Schizophr Res* 141, 215-221.

Hodges, H., 1996. Maze procedures: the radial-arm and water maze compared. *Brain research. Cognitive brain research* 3, 167-181.

Hoffman, H.S., Ison, J.R., 1980. Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychological review* 87, 175-189.

Hoffman, J.R., Boyne, L.J., Levitt, P., Fischer, I., 1996. Short exposure to methylazoxymethanol causes a long-term inhibition of axonal outgrowth from cultured embryonic rat hippocampal neurons. *J Neurosci Res* 46, 349-359.

Hoffmann, G.R., Morgan, R.W., 1984. Review: putative mutagens and carcinogens in foods. V. Cycad azoxyglycosides. *Environ Mutagen* 6, 103-116.

Holthausen, E.A., Wiersma, D., Sitskoorn, M.M., Dingemans, P.M., Schene, A.H., van den Bosch, R.J., 2003. Long-term memory deficits in schizophrenia: primary or secondary dysfunction? *Neuropsychology* 17, 539-547.

Howe, W.M., Tierney, P.L., Young, D.A., Oomen, C., Kozak, R., 2015. MAM (E17) rodent developmental model of neuropsychiatric disease: disruptions in learning and dysregulation of nucleus accumbens dopamine release, but spared executive function. *Psychopharmacology (Berl)* 232, 4113-4127.

Howes, O., McCutcheon, R., Stone, J., 2015. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol* 29, 97-115.

Hradetzky, E., Sanderson, T.M., Tsang, T.M., Sherwood, J.L., Fitzjohn, S.M., Lakics, V., Malik, N., Schoeffmann, S., O'Neill, M.J., Cheng, T.M., Harris, L.W., Rahmoune, H., Guest, P.C., Sher, E., Collingridge, G.L., Holmes, E., Tricklebank, M.D., Bahn, S., 2012. The methylazoxymethanol acetate (MAM-E17) rat model: molecular and functional effects in the hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 37, 364-377.

Jacobi, W.u., Winkler, H., 1927. Encephalographische studien an chronisch schizophrener. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 81, 299-332.

Jakubowska-Doğru, E., Gumuşbaş, U., Kara, F., 2003. Individual variation in the spatial reference and working memory assessed under allothetic and idiothetic orientation cues in rat. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 63, 17-23.

Javitt, D.C., 2010. Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 47, 4-16.

Javitt, D.C., Doneshka, P., Zylberman, I., Ritter, W., Vaughan, H.G., Jr., 1993. Impairment of early cortical processing in schizophrenia: an event-related potential confirmation study. *Biol Psychiatry* 33, 513-519.

Jay, T.M., Witter, M.P., 1991. Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J Comp Neurol* 313, 574-586.

Jodo, E., 2013. The role of the hippocampo-prefrontal cortex system in phencyclidine-induced psychosis: a model for schizophrenia. *J Physiol Paris* 107, 434-440.

Johnston, M.V., Barks, J., Greenamyre, T., Silverstein, F., 1988. Use of toxins to disrupt neurotransmitter circuitry in the developing brain. *Prog Brain Res* 73, 425-446.

Jones, C.A., Watson, D.J., Fone, K.C., 2011. Animal models of schizophrenia. *Br J Pharmacol* 164, 1162-1194.

Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., Marmot, M., 1994. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 344, 1398-1402.

Jongen-Relo, A.L., Leng, A., Lubber, M., Pothuizen, H.H., Weber, L., Feldon, J., 2004. The prenatal methylazoxymethanol acetate treatment: a neurodevelopmental animal model for schizophrenia? *Behav Brain Res* 149, 159-181.

Jönsson, S.A., Luts, A., Guldborg-Kjaer, N., Ohman, R., 1999. Pyramidal neuron size in the hippocampus of schizophrenics correlates with total cell count and degree of cell disarray. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 249, 169-173.

Kahn, R.S., Sommer, I.E., 2015. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry* 20, 84-97.

Kaiser, J., Lutzenberger, W., 2003. Induced gamma-band activity and human brain function. *Neuroscientist* 9, 475-484.

Keshavan, M.S., Tandon, R., Boutros, N.N., Nasrallah, H.A., 2008. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 106, 89-107.

Kety, S.S., 1988. Schizophrenic illness in the families of schizophrenic adoptees: findings from the Danish national sample. *Schizophrenia bulletin* 14, 217-222.

Kikuchi, O., Karasawa, Y., Suzuki, K., Hopfinger, A.J., 1982. Reactivity of methylazoxymethanol and its metabolites with nucleophilic centers of DNA bases: a semi-empirical NDDO molecular orbital study. *Cancer Biochem Biophys* 6, 75-82.

Kinros, J., Reichenberg, A., Frangou, S., 2010. The neurodevelopmental theory of schizophrenia: evidence from studies of early onset cases. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 47, 110-117.

Klein, Z.A., Romeo, R.D., 2013. Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal stress responsiveness before and after puberty in rats. *Horm Behav* 64, 357-363.

Knowles, E.E., David, A.S., Reichenberg, A., 2010. Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *The American journal of psychiatry* 167, 828-835.

Kobayashi, A., Matsumoto, H., 1965. Studies on Methylazoxymethanol, the Aglycone of Cycasin. Isolation, Biological, and Chemical Properties. *Archives of biochemistry and biophysics* 110, 373-380.

Kocsis, B., Lee, P., Deth, R., 2014. Enhancement of gamma activity after selective activation of dopamine D4 receptors in freely moving rats and in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Brain Struct Funct* 219, 2173-2180.

Kohlhaas, K.L., Robb, H.M., Roderwald, V.A., Rueter, L.E., 2015. Nicotinic modulation of auditory evoked potential electroencephalography in a rodent neurodevelopmental model of schizophrenia. *Biochemical pharmacology* 97, 482-487.

Konick, L.C., Friedman, L., 2001. Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49, 28-38.

Konig, P., Engel, A.K., Singer, W., 1996. Integrator or coincidence detector? The role of the cortical neuron revisited. *Trends Neurosciences* 19, 130-137.

Konradi, C., Yang, C.K., Zimmerman, E.I., Lohmann, K.M., Gresch, P., Pantazopoulos, H., Berretta, S., Heckers, S., 2011. Hippocampal interneurons are abnormal in schizophrenia. *Schizophr Res* 131, 165-173.

Korenbrodt, C.C., Huhtaniemi, I.T., Weiner, R.I., 1977. Prepubertal separation as an external sign of pubertal development in the male rat. *Biol Reprod* 17, 298-303.

Kovelman, J.A., Scheibel, A.B., 1984. A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 19, 1601-1621.

Kreczmanski, P., Heinsen, H., Mantua, V., Woltersdorf, F., Masson, T., Ulfing, N., Schmidt-Kastner, R., Korr, H., Steinbusch, H.W., Hof, P.R., Schmitz, C., 2007. Volume, neuron density and total neuron number in five subcortical regions in schizophrenia. *Brain : a journal of neurology* 130, 678-692.

Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C.F., Park, H.J., Maier, S., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Shenton, M.E., 2007. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Journal of psychiatric research* 41, 15-30.

Lacroix, L., White, I., Feldon, J., 2002. Effect of excitotoxic lesions of rat medial prefrontal cortex on spatial memory. *Behav Brain Res* 133, 69-81.

Landgraf, S., Steingen, J., Eppert, Y., Niedermeyer, U., van der Meer, E., Krueger, F., 2011. Temporal information processing in short- and long-term memory of patients with schizophrenia. *PLoS One* 6, e26140.

Laqueur, G.L., McDaniel, E.G., Matsumoto, H., 1967. Tumor induction in germfree rats with methylazoxymethanol (MAM) and synthetic MAM acetate. *J Natl Cancer Inst* 39, 355-371.

Laruelle, M., Kegeles, L.S., Abi-Dargham, A., 2003. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci* 1003, 138-158.

Lavin, A., Moore, H.M., Grace, A.A., 2005. Prenatal disruption of neocortical development alters prefrontal cortical neuron responses to dopamine in adult rats. *Neuropsychopharmacology* 30, 1426-1435.

Lawrie, S.M., Whalley, H., Kestelman, J.N., Abukmeil, S.S., Byrne, M., Hodges, A., Rimmington, J.E., Best, J.J., Owens, D.G., Johnstone, E.C., 1999. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 353, 30-33.

Lazar, N.L., Neufeld, R.W., Cain, D.P., 2011. Contribution of nonprimate animal models in understanding the etiology of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 36, E5-29.

Le Pen, G., Gourevitch, R., Hazane, F., Hoareau, C., Jay, T.M., Krebs, M.O., 2006. Peri-pubertal maturation after developmental disturbance: a model for psychosis onset in the rat. *Neuroscience* 143, 395-405.

Le Pen, G., Jay, T.M., Krebs, M.O., 2011. Effect of antipsychotics on spontaneous hyperactivity and hypersensitivity to MK-801-induced hyperactivity in rats prenatally exposed to methylazoxymethanol. *J Psychopharmacol* 25, 822-835.

Lee, H.K., Takamiya, K., Han, J.S., Man, H., Kim, C.H., Rumbaugh, G., Yu, S., Ding, L., He, C., Petralia, R.S., Wenthold, R.J., Gallagher, M., Huganir, R.L., 2003. Phosphorylation of the AMPA receptor GluR1 subunit is required for synaptic plasticity and retention of spatial memory. *Cell* 112, 631-643.

Lena, I., Chessel, A., Le Pen, G., Krebs, M.O., Garcia, R., 2007. Alterations in prefrontal glutamatergic and noradrenergic systems following MK-801 administration in rats prenatally exposed to methylazoxymethanol at gestational day 17. *Psychopharmacology (Berl)* 192, 373-383.

Lénárd, L., Karádi, Z., Szabó, I., Hahn, Z., 1982. Pallidal mechanisms in the organisations of feeding and sensorimotor integration, in: Lissák, K. (Ed.), *Recent developments of neurobiology in Hungary*. Akadémiai Kiadó, Budapest:, pp. 79-113.

Levitt, P., Ebert, P., Mirnics, K., Nimgaonkar, V.L., Lewis, D.A., 2006. Making the case for a candidate vulnerability gene in schizophrenia: Convergent evidence for regulator of G-protein signaling 4 (RGS4). *Biol Psychiatry* 60, 534-537.

Lewis, B.L., O'Donnell, P., 2000. Ventral tegmental area afferents to the prefrontal cortex maintain membrane potential 'up' states in pyramidal neurons via D(1) dopamine receptors. *Cereb Cortex* 10, 1168-1175.

Lewis, D.A., Levitt, P., 2002. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci* 25, 409-432.

Li, M.L., Gulchina, Y., Monaco, S.A., Xing, B., Ferguson, B.R., Li, Y.C., Li, F., Hu, X.Q., Gao, W.J., 2017. Juvenile treatment with a novel mGluR2 agonist/mGluR3 antagonist compound, LY395756, reverses learning deficits and cognitive flexibility impairments in adults in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neurobiol Learn Mem* 140, 52-61.

Lieberman, J.A., Kinon, B.J., Loebel, A.D., 1990. Dopaminergic mechanisms in idiopathic and drug-induced psychoses. *Schizophrenia bulletin* 16, 97-110.

Lieberman, J.A., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K., Gilmore, J., 2001. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry* 50, 884-897.

Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Keefe, R.S., Davis, S.M., Davis, C.E., Lebowitz, B.D., Severe, J., Hsiao, J.K., 2005a. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353, 1209-1223.

Lieberman, J.A., Tollefson, G.D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R.S., Keefe, R.S., Green, A.I., Gur, R.E., McEvoy, J., Perkins, D., Hamer, R.M., Gu, H., Tohen, M., 2005b. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Archives of general psychiatry* 62, 361-370.

Lodge, D.J., 2013. The MAM rodent model of schizophrenia. *Curr Protoc Neurosci* Chapter 9, Unit9 43.

Lodge, D.J., Behrens, M.M., Grace, A.A., 2009. A loss of parvalbumin-containing interneurons is associated with diminished oscillatory activity in an animal model of schizophrenia. *J Neurosci* 29, 2344-2354.

Lodge, D.J., Grace, A.A., 2007. Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. *J Neurosci* 27, 11424-11430.

Lodge, D.J., Grace, A.A., 2008. Hippocampal dysfunction and disruption of dopamine system regulation in an animal model of schizophrenia. *Neurotoxicity Res* 14, 97-104.



Lodge, D.J., Grace, A.A., 2009. Gestational methylazoxymethanol acetate administration: a developmental disruption model of schizophrenia. *Behav Brain Res* 204, 306-312.

Lodge, D.J., Grace, A.A., 2011. Developmental pathology, dopamine, stress and schizophrenia. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience* 29, 207-213.

Lysaker, P.H., Salyers, M.P., 2007. Anxiety symptoms in schizophrenia spectrum disorders: associations with social function, positive and negative symptoms, hope and trauma history. *Acta Psychiatr Scand* 116, 290-298.

Maccabe, J.H., 2008. Population-based cohort studies on premorbid cognitive function in schizophrenia. *Epidemiol Rev* 30, 77-83.

Mackowiak, M., Bator, E., Latusz, J., Mordalska, P., Wedzony, K., 2014. Prenatal MAM administration affects histone H3 methylation in postnatal life in the rat medial prefrontal cortex. *Eur Neuropsychopharmacol* 24, 271-289.

Manoach, D.S., 2003. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res* 60, 285-298.

Mar, A.C., Nilsson, S.R.O., Gamallo-Lana, B., Lei, M., Dourado, T., Alsiö, J., Saksida, L.M., Bussey, T.J., Robbins, T.W., 2017. MAM-E17 rat model impairments on a novel continuous performance task: effects of potential cognitive enhancing drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 234, 2837-2857.

Marcotte, E.R., Pearson, D.M., Srivastava, L.K., 2001. Animal models of schizophrenia: a critical review. *J Psychiatry Neurosci* 26, 395-410.

Marenco, S., Weinberger, D.R., 2000. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol* 12, 501-527.

Marshall, J.F., Richardson, J.S., Teitelbaum, P., 1974. Nigrostriatal bundle damage and the lateral hypothalamic syndrome. *Journal of comparative and physiological psychology* 87, 808-830.

Martin, P.D., Berthoz, A., 2002. Development of spatial firing in the hippocampus of young rats. *Hippocampus* 12, 465-480.

Martinotti, G., Di Iorio, G., Marini, S., Ricci, V., De Berardis, D., Di Giannantonio, M., 2012. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor concentrations in schizophrenia: a review. *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 26, 347-356.

Martucci, L., Wong, A.H., De Luca, V., Likhodi, O., Wong, G.W., King, N., Kennedy, J.L., 2006. N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: Polymorphisms and mRNA levels. *Schizophr Res* 84, 214-221.

Matricon, J., Bellon, A., Frieling, H., Kebir, O., Le Pen, G., Beuvon, F., Dumas-Duport, C., Jay, T.M., Krebs, M.O., 2010. Neuropathological and Reelin deficiencies in the hippocampal formation of rats exposed to MAM; differences and similarities with schizophrenia. *Public Library of science (PLoS One)* 5, e10291.

Matsumoto, H., Nagahama, T., Larson, H.O., 1965. Studies on Methylazoxymethanol, the Aglycone of Cycasin: A Synthesis of Methylazoxymethyl Acetate. *Biochem J* 95, 13C-14C.

McAlonan, K., Brown, V.J., 2003. Orbital prefrontal cortex mediates reversal learning and not attentional set shifting in the rat. *Behav Brain Res* 146, 97-103.

McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J., 2008. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 30, 67-76.

Meyer-Lindenberg, A.S., Olsen, R.K., Kohn, P.D., Brown, T., Egan, M.F., Weinberger, D.R., Berman, K.F., 2005. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 62, 379-386.

Mogenson, G.J., Yang, C.R., 1991. The contribution of basal forebrain to limbic-motor integration and the mediation of motivation to action. *Adv Exp Med Biol* 295, 267-290.

Mogenson, G.J., Yang, C.R., Yim, C.Y., 1988. Influence of dopamine on limbic inputs to the nucleus accumbens. *Ann N Y Acad Sci* 537, 86-100.

Moore, H., Geyer, M.A., Carter, C.S., Barch, D.M., 2013. Harnessing cognitive neuroscience to develop new treatments for improving cognition in schizophrenia: CNTRICS selected cognitive paradigms for animal models. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 2087-2091.

Moore, H., Jentsch, J.D., Ghajarnia, M., Geyer, M.A., Grace, A.A., 2006. A neurobehavioral systems analysis of adult rats exposed to methylazoxymethanol acetate on E17: implications for the neuropathology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 60, 253-264.

Nagai, T., Kitahara, Y., Shiraki, A., Hikita, T., Taya, S., Kaibuchi, K., Yamada, K., 2010. Dysfunction of dopamine release in the prefrontal cortex of dysbindin deficient sandy mice: an in vivo microdialysis study. *Neurosci Lett* 470, 134-138.

Nagata, Y., Matsumoto, H., 1969. Studies on methylazoxymethanol: methylation of nucleic acids in the fetal rat brain. *Proc Soc Exp Biol Med* 132, 383-385.

Nestler, E.J., Hyman, S.E., 2010. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci* 13, 1161-1169.

Nikiforuk, A., 2018. Assessment of cognitive functions in animal models of schizophrenia. *Pharmacol Rep* 70, 639-649.

Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F., Heaton, R.K., 2004. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 72, 29-39.

Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F.J., 3rd, Gold, J.M., Goldberg, T., Heaton, R.K., Keefe, R.S., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L.J., Stover, E., Weinberger, D.R., Young, A.S., Zalcman, S., Marder, S.R., 2008. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *The American journal of psychiatry* 165, 203-213.

Ogawa, M., Miyata, T., Nakajima, K., Yagyu, K., Seike, M., Ikenaka, K., Yamamoto, H., Mikoshiba, K., 1995. The reeler gene-associated antigen on Cajal-Retzius neurons is a crucial molecule for laminar organization of cortical neurons. *Neuron* 14, 899-912.

Ojeda, S.R., Andrews, W.W., Advis, J.P., White, S.S., 1980. Recent advances in the endocrinology of puberty. *Endocr Rev* 1, 228-257.

Olton, D.S., Collison, C., 1979. Intramaze cues and "odor trails" fail to direct choice behavior on an elevated maze. *Animal Learning & Behavior* 7, 221-223.

Olton, D.S., Collison, C., Werz, M.A., 1977. Spatial memory and radial arm maze performance of rats. *Learn Motiv* 8, 289-314.

Olton, D.S., Samuelson, R.J., 1976. Remembrance of places passed: spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 2, 97.

Ota, V.K., Gadelha, A., Pellegrino, R., Santoro, M.L., Bellucco, F.T., Christofolini, D.M., Ottoni, G.L., Lara, D.R., Ribeiro-Dos-Santos, A.K., Santos, S., Mari, J.J., Breen, G., Smith, M.A., Bressan, R.A., Melaragno, M.I., Belangero, S.I., 2013. Candidate genes for schizophrenia in a mixed Brazilian population using pooled DNA. *Psychiatry Res* 208, 201-202.

Owen, A.M., Roberts, A.C., Hodges, J.R., Summers, B.A., Polkey, C.E., Robbins, T.W., 1993. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 116 ( Pt 5), 1159-1175.

Park, S., Holzman, P.S., 1992. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of general psychiatry* 49, 975-982.

Parker, G.A., 2016. Introduction, in: Parker, G.A., Picut, C. (Eds.), *Atlas of Histology of the Juvenile Rat*. Academic Press, Boston, pp. xi-xiii.

Paxinos, G., Watson, C., 1997. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 3 ed. Academic Press, San Diego, California.

Penschuck, S., Flagstad, P., Didriksen, M., Leist, M., Michael-Titus, A.T., 2006. Decrease in parvalbumin-expressing neurons in the hippocampus and increased phencyclidine-induced locomotor activity in the rat methylazoxymethanol (MAM) model of schizophrenia. *Eur J Neurosci* 23, 279-284.

Perez, S.M., Aguilar, D.D., Neary, J.L., Carless, M.A., Giuffrida, A., Lodge, D.J., 2016. Schizophrenia-Like Phenotype Inherited by the F2 Generation of a Gestational Disruption Model of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 41, 477-486.

Perez, S.M., Carreno, F.R., Frazer, A., Lodge, D.J., 2014. Vagal nerve stimulation reverses aberrant dopamine system function in the methylazoxymethanol acetate rodent model of schizophrenia. *J Neurosci* 34, 9261-9267.

Perez, S.M., Lodge, D.J., 2013. Hippocampal interneuron transplants reverse aberrant dopamine system function and behavior in a rodent model of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 18, 1193-1198.

Perry, W., Braff, D.L., 1998. A multimethod approach to assessing perseverations in schizophrenia patients. *Schizophr Res* 33, 69-77.

Petykó, Z., Gálosi, R., Tóth, A., Máthé, K., Szabó, I., Karádi, Z., Lénárd, L., 2015. Responses of rat medial prefrontal cortical neurons to Pavlovian conditioned stimuli and to delivery of appetitive reward. *Behav Brain Res* 287, 109-119.

Phillips, K.G., Bartsch, U., McCarthy, A.P., Edgar, D.M., Tricklebank, M.D., Wafford, K.A., Jones, M.W., 2012a. Decoupling of sleep-dependent cortical and hippocampal interactions in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuron* 76, 526-533.

Phillips, K.G., Cotel, M.C., McCarthy, A.P., Edgar, D.M., Tricklebank, M., O'Neill, M.J., Jones, M.W., Wafford, K.A., 2012b. Differential effects of NMDA antagonists on high frequency and gamma EEG oscillations in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropharmacology* 62, 1359-1370.

Pogue-Geile, M.F., Gottesman, I.I., 1999. Schizophrenia: Study of a genetically complex phenotype. In: Jones BC, Mormede P, editors. *Neurobehavioral genetics: methods and applications*. New York (NY): CRC Press, 247-264.

Powell, C.M., Miyakawa, T., 2006. Schizophrenia-relevant behavioral testing in rodent models: a uniquely human disorder? *Biol Psychiatry* 59, 1198-1207.

Ragozzino, M.E., Detrick, S., Kesner, R.P., 1999a. Involvement of the prelimbic-infralimbic areas of the rodent prefrontal cortex in behavioral flexibility for place and response learning. *J Neurosci* 19, 4585-4594.

Ragozzino, M.E., Kim, J., Hassert, D., Minniti, N., Kiang, C., 2003. The contribution of the rat prelimbic-infralimbic areas to different forms of task switching. *Behav Neurosci* 117, 1054-1065.

Ragozzino, M.E., Wilcox, C., Raso, M., Kesner, R.P., 1999b. Involvement of rodent prefrontal cortex subregions in strategy switching. *Behav Neurosci* 113, 32-41.

Rapoport, J.L., Addington, A.M., Frangou, S., Psych, M.R., 2005. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 10, 434-449.

Ratajczak, P., Kus, K., Murawiecka, P., Slodzinska, I., Giermaziak, W., Nowakowska, E., 2015. Biochemical and cognitive impairments observed in animal models of schizophrenia induced by prenatal stress paradigm or methylazoxymethanol acetate administration. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 75, 314-325.

Renard, J., Krebs, M.O., Le Pen, G., Jay, T.M., 2014. Long-term consequences of adolescent cannabinoid exposure in adult psychopathology. *Front Neurosci* 8, 361.

Reynolds, G.P., Beasley, C.L., Zhang, Z.J., 2002. Understanding the neurotransmitter pathology of schizophrenia: selective deficits of subtypes of cortical GABAergic neurons. *J Neural Transm (Vienna)* 109, 881-889.

Reynolds, G.P., Zhang, Z.J., Beasley, C.L., 2001. Neurochemical correlates of cortical GABAergic deficits in schizophrenia: selective losses of calcium binding protein immunoreactivity. *Brain Res Bull* 55, 579-584.

Rivadeneira-Dominguez, E., Rodriguez-Landa, J.F., 2014. Cycads and their association with certain neurodegenerative diseases. *Neurologia* 29, 517-522.

Robbins, T.W., 2002. The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology (Berl)* 163, 362-380.

Rozas, G., Guerra, M.J., Labandeira-Garcia, J.L., 1997. An automated rotarod method for quantitative drug-free evaluation of overall motor deficits in rat models of parkinsonism. *Brain Res Brain Res Protoc* 2, 75-84.

Rush, S.A., Maddox, T., Fisk, A.T., Woodrey, M.S., Cooper, R.J., 2009. A precise water displacement method for estimating egg volume. *Journal of Field Ornithology* 80, 193-197.

Rutten, B.P., Mill, J., 2009. Epigenetic mediation of environmental influences in major psychotic disorders. *Schizophrenia bulletin* 35, 1045-1056.

Sacchetti, E., Scassellati, C., Minelli, A., Valsecchi, P., Bonvicini, C., Pasqualetti, P., Galluzzo, A., Pioli, R., Gennarelli, M., 2013. Schizophrenia susceptibility and NMDA-receptor mediated signalling: an

association study involving 32 tagSNPs of DAO, DAOA, PPP3CC, and DTNBP1 genes. *BMC medical genetics* 14, 33.

Sams-Dodd, F., Lipska, B.K., Weinberger, D.R., 1997. Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology (Berl)* 132, 303-310.

Sanderson, T.M., Cotel, M.C., O'Neill, M.J., Tricklebank, M.D., Collingridge, G.L., Sher, E., 2012. Alterations in hippocampal excitability, synaptic transmission and synaptic plasticity in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropharmacology* 62, 1349-1358.

Scheibel, A., Kovelman, J., 1981. Disorientation of the hippocampal pyramidal cell and its processes in the schizophrenic patient. *Biological Psychiatry* 16, 101-102.

Schobel, S.A., Kelly, M.A., Corcoran, C.M., Van Heertum, K., Seckinger, R., Goetz, R., Harkavy-Friedman, J., Malaspina, D., 2009. Anterior hippocampal and orbitofrontal cortical structural brain abnormalities in association with cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 114, 110-118.

Sharma, R.P., Grayson, D.R., Gavin, D.P., 2008. Histone deacetylase 1 expression is increased in the prefrontal cortex of schizophrenia subjects: analysis of the National Brain Databank microarray collection. *Schizophr Res* 98, 111-117.

Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., McCarley, R.W., 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 49, 1-52.

Sidman, R.L., Rakic, P., 1973. Neuronal migration, with special reference to developing human brain: a review. *Brain Res* 62, 1-35.

Snyder, M.A., Adelman, A.E., Gao, W.J., 2013. Gestational methylazoxymethanol exposure leads to NMDAR dysfunction in hippocampus during early development and lasting deficits in learning. *Neuropsychopharmacology* 38, 328-340.

Sonnenschein, S.F., Gill, K.M., Grace, A.A., 2019. State-dependent effects of the D2 partial agonist aripiprazole on dopamine neuron activity in the MAM neurodevelopmental model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 44, 572-580.

Spatz, M., McDaniel, E.G., Laqueur, G.L., 1966. Cycasin excretion in conventional and germfree rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 121, 417-422.

Spear, L.P., 2000. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* 24, 417-463.

Stahl, S.M., 2018. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr* 23, 187-191.

Steriade, M., 2001. Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J Neurophysiol* 86, 1-39.

Steriade, M., Nunez, A., Amzica, F., 1993. Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *J Neurosci* 13, 3266-3283.

Stewart, D.G., Davis, K.L., 2006. Neuropathology, in: Mueser, K.T., Jeste, D.V. (Eds.), *Clinical handbook of schizophrenia*. Guilford Press, pp. 44-55.

Swerdlow, N.R., Geyer, M.A., Braff, D.L., 2001. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology (Berl)* 156, 194-215.

Talamini, L.M., Ellenbroek, B., Koch, T., Korf, J., 2000. Impaired sensory gating and attention in rats with developmental abnormalities of the mesocortex. Implications for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 911, 486-494.

Talamini, L.M., Koch, T., Luiten, P.G., Koolhaas, J.M., Korf, J., 1999. Interruptions of early cortical development affect limbic association areas and social behaviour in rats; possible relevance for neurodevelopmental disorders. *Brain Res* 847, 105-120.

Talamini, L.M., Koch, T., Ter Horst, G.J., Korf, J., 1998. Methylazoxymethanol acetate-induced abnormalities in the entorhinal cortex of the rat; parallels with morphological findings in schizophrenia. *Brain Res* 789, 293-306.

Tamminga, C.A., Holcomb, H.H., 2005. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. *Mol Psychiatry* 10, 27-39.

Tang, B., Dean, B., Thomas, E.A., 2011. Disease- and age-related changes in histone acetylation at gene promoters in psychiatric disorders. *Translational psychiatry* 1, e64.

Tarragon, E., Lopez, L., Ros-Berna, F., Yuste, J., Ortiz-Cullera, V., Martin, E., 2012. The Radial Arm Maze (RAM) for the evaluation of working and reference memory deficits in the diurnal rodent *Octodon degus*. *Proceedings of Measuring Behavior*. Citeseer, pp. 98-100.

Timofeev, I., Grenier, F., Bazhenov, M., Sejnowski, T.J., Steriade, M., 2000. Origin of slow cortical oscillations in deafferented cortical slabs. *Cereb Cortex* 10, 1185-1199.

Tóth, A., Petykó, Z., Gálosi, R., Szabó, I., Karádi, K., Feldmann, Á., Péczely, L., Kállai, V., Karádi, Z., Lénárd, L., 2017. Neuronal coding of auditory sensorimotor gating in medial prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 326, 200-208.

Traub, R.D., Spruston, N., Soltesz, I., Konnerth, A., Whittington, M.A., Jefferys, G.R., 1998. Gamma-frequency oscillations: a neuronal population phenomenon, regulated by synaptic and intrinsic cellular processes, and inducing synaptic plasticity. *Prog Neurobiol* 55, 563-575.

Tsai, G., Passani, L.A., Slusher, B.S., Carter, R., Baer, L., Kleinman, J.E., Coyle, J.T., 1995. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Archives of general psychiatry* 52, 829-836.

Tyson, P.J., Laws, K.R., Roberts, K.H., Mortimer, A.M., 2004. Stability of set-shifting and planning abilities in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 129, 229-239.

Uhlhaas, P.J., 2011. The adolescent brain: implications for the understanding, pathophysiology, and treatment of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 37, 480-483.

Umbricht, D., Krljes, S., 2005. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 76, 1-23.

Vaitl, D., Lipp, O., Bauer, U., Schuler, G., Stark, R., Zimmermann, M., Kirsch, P., 2002. Latent inhibition and schizophrenia: Pavlovian conditioning of autonomic responses. *Schizophr Res* 55, 147-158.

van der Staay, F.J., Arndt, S.S., Nordquist, R.E., 2009. Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. *Behav Brain Funct* 5, 11.

Van Snellenberg, J.X., 2009. Working memory and long-term memory deficits in schizophrenia: is there a common substrate? *Psychiatry Res* 174, 89-96.

Velakoulis, D., Wood, S.J., Wong, M.T., McGorry, P.D., Yung, A., Phillips, L., Smith, D., Brewer, W., Proffitt, T., Desmond, P., Pantelis, C., 2006. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Archives of general psychiatry* 63, 139-149.

Vorhees, C.V., Williams, M.T., 2014. Assessing spatial learning and memory in rodents. *ILAR J* 55, 310-332.

Waddington, J.L., Lane, A., Larkin, C., O'Callaghan, E., 1999. The neurodevelopmental basis of schizophrenia: clinical clues from cerebro-craniofacial dysmorphogenesis, and the roots of a lifetime trajectory of disease. *Biol Psychiatry* 46, 31-39.

Walker, E., Bollini, A.M., 2002. Pubertal neurodevelopment and the emergence of psychotic symptoms. *Schizophr Res* 54, 17-23.

Ward, K.E., Friedman, L., Wise, A., Schulz, S.C., 1996. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res* 22, 197-213.

Weinberger, D.R., Lipska, B.K., 1995. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophr Res* 16, 87-110.

Weiss, A.P., Dewitt, I., Goff, D., Ditman, T., Heckers, S., 2005. Anterior and posterior hippocampal volumes in schizophrenia. *Schizophr Res* 73, 103-112.

Wible, C.G., Anderson, J., Shenton, M.E., Kricun, A., Hirayasu, Y., Tanaka, S., Levitt, J.J., O'Donnell, B.F., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W., 2001. Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study. *Psychiatry Res* 108, 65-78.

Winship, I.R., Dursun, S.M., Baker, G.B., Balista, P.A., Kandratavicius, L., Maia-de-Oliveira, J.P., Hallak, J., Howland, J.G., 2019. An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 64, 5-17.

Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W., David, A.S., Murray, R.M., Bullmore, E.T., 2000. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *The American journal of psychiatry* 157, 16-25.

Xu, M.Y., Wong, A.H.C., 2018. GABAergic inhibitory neurons as therapeutic targets for cognitive impairment in schizophrenia. *Acta Pharmacol Sin* 39, 733-753.

Yoerg, S.I., Kamil, A.C., 1982. Response strategies in the radial arm maze: Running around in circles. *Animal Learning & Behavior* 10, 530-534.

Zhang, Z.J., Reynolds, G.P., 2002. A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res* 55, 1-10.

## 10. Publikációs jegyzék

A teljes publikációs lista a következő címen megtalálható:

<https://m2.mtmt.hu/gui2/?type=authors&mode=browse&sel=10025904>

### 10.1. A disszertáció témájához kapcsolódó elsőszerzős folyóiratcikkek

- **Kállai V**, Tóth A, Gálosi R, Szabó I, Petykó Z, Karádi Z, Kállai J, Lénárd L. (2015) A MAM-E17 skizofrénia patkány modell (MAM-E17 schizophrenia rat model) *Psychiatr Hung*;30(1):4-17. (Q4)
- **Kállai V**, Tóth A, Gálosi R, Péczely L, Ollmann T, Petykó Z, László K, Kállai J, Szabó I, Karádi Z, Lénárd L (2017): The MAM-E17 schizophrenia rat model: Comprehensive behavioral analysis of pre-pubertal, pubertal and adult rats *Behav Brain Res*; 332:75-83. (IF: 3.173, Q1)
- **Kállai V**, Lénárd L, Péczely L, Tóth A, Gálosi R, Petykó Z, László K, Kállai J, Szabó I, Karádi Z, Ollmann T. Cognitive performance of the MAM-E17 schizophrenia model rats in different age-periods. *Behavioural Brain Research*. In press. **Q1\***, [IF: 2.770]\*

### 10.2. Egyéb impaktfaktoros publikációk

- Kőszegi Zs, Kovács P, Wilhelm M, Atlasz T, Babai N, **Kállai V**, Hernádi I (2006) The application of in vivo microiontophoresis for the investigation of mast cell–neuron interactions in the rat brain. *J. Biochem. Biophys. Methods*, 69:227-231 **Q2**, [IF: 1.403]
- Ollmann T, Péczely L, László K, Kovács A, Gálosi R, Kertes E, **Kállai V**, Zagorác O, Lénárd L (2015): Anxiolytic effect of neurotensin microinjection into the ventral pallidum. *Behav Brain Res* 294:208-14. **Q1**, [IF: 3.002]
- Péczely L, Ollmann T, László K, Kovács A, Gálosi R, Kertes E, Zagorác O, **Kállai V**, Karádi Z, Lénárd L. (2016) Role of ventral pallidal D2 dopamine receptors in the consolidation of spatial memory. *Behav Brain Res* 313:1-9 **Q1**, [IF: 3.002]

- Lénárd L, Ollmann T, László K, Kovács A, Gálosi R, **Kállai V**, Attila T, Kertes E, Zagoracz O, Karádi Z, Péczely L. (2017) Role of D2 dopamine receptors of the ventral pallidum in inhibitory avoidance learning. *Behav Brain Res* 321:99-105  
**Q1, [IF: 3.173]**
- Tóth A, Petykó Z, Gálosi R, Szabó I, K, Feldmann Á, Péczely L, **Kállai V**, Karádi Z, Lénárd L. (2017) Neuronal coding of auditory sensorimotor gating in medial prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 326:200-208.  
**Q1, [IF: 3.173]**
- Lénárd L, László K, Kertes E, Ollmann T, Péczely L, Kovács A, **Kállai V**, Zagoracz O, Gálosi R, Karádi Z. Substance P and neurotensin in the limbic system: their roles in reinforcement and memory consolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018;85:1-20.  
**D1, [IF: 8.002]**
- Gálosi R, Petykó Z, **Kállai V**, Tóth A, Ollmann T, Péczely L, Kovács A, Berta B, Lénárd L. Destruction of noradrenergic terminals increases dopamine concentration and reduces dopamine metabolism in the medial prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 2018;344:57-64.  
**Q1, [IF: 2.770]**
- László K, Péczely L, Zagoracz O, Ollmann T, Kertes E, **Kállai V**, Csetényi B, Karádi Z, Lénárd L. The role of intraamygdaloid neurotensin and dopamine interaction in conditioned place preference. *Behav Brain Res* 2018;344:85-90.  
**Q1, [IF: 2.770]**
- Berta B, Péczely L, Kertes E, Petykó Z, Ollmann T, László K, **Kállai V**, Kovács A, Zagoracz O, Gálosi R, Karádi Z, Lénárd L. Iontophoretic microlesions with kainate or 6-hydroxidopamine in ventromedial prefrontal cortex result in deficit in conditioned taste avoidance to palatable tastants. *Brain Research Bulletin* 2018; 143:106-115  
**Q2, [IF: 3.103]**
- Berta B, Kertes E, Péczely L, Ollmann T, László K, Gálosi R, **Kállai V**, Petykó Z, Zagoracz O, Kovács A, Karádi Z, Lénárd L. Ventromedial prefrontal cortex is involved in preference and hedonic evaluation of tastes. *Behav Brain Res* 2019; 367:149-157  
**Q1\*, [IF: 2.770]\***
- Zagoracz O, Ollmann T, Péczely L, László K, Kovács A, Berta B, **Kállai V**, Kertes E, Lénárd L. QRFP administration into the medial hypothalamic nuclei improves memory in rats *Brain Research* 2019. In press  
**Q1\*, [IF: 2.990]\***

**összesített impaktfaktor: 42.101**



### 10.3. Egyéb publikációk

- Kovács P, Atlasz T, Kőszegi Zs, **Kállai V**, Molnár D, Hernádi I, Wilhelm M (2005) Changing estrogen level modifies mast cell-neuron interactions in the rat thalamus. *Magyar Idegtudományos Társaság (MITT) X., Pécs*
- Kőszegi Zs, Kovács P, **Kállai V**, Atlasz T, Pál E, Wilhelm M (2006) Mast cell-neuron interactions: in vivo microiontophoretical and morphological investigations. *International IBRO Workshop Budapest, Hungary*
- Kőszegi Zs, **Kállai V**, Atlasz T, Babai N, Kovács P, Vecsei Zs, Wilhelm M, Hernádi I. (2007) The effects of mast cell degranulation on neuronal activity in the thalamus of normal and ovariectomized rats. *Magyar Idegtudományi Társaság (MITT) XI., Szeged*
- **Kállai V**, Vecsei Zs, Tékus É, Wilhelm M. (2010) Thalamic mast cell number and their distribution in female rats. *International IBRO Workshop Pécs, Hungary*
- Tóth A, Petykó Z, **Kállai V**, Gálosi R, Karádi K, Feldman Á, Máthé K, Szabó I, Karádi Z, Lénárd L. (2012) Auditory sensory gating local field potential analysis in the medial prefrontal cortex in freely moving rats. *International IBRO Workshop Szeged, Hungary*
- Magyary I, **Kállai V**, Müller F, Varga S, Gyertyán I, Visegrády A, Horváth Cs (2010) Effects of dizocilpine maleate (MK-801) and chlorpromazine on locomotor activity and social behavior in zebrafish. The 1st European Zebrafish PI Meeting. Padova, Olaszország
- Tóth A, Petykó Z, **Kállai V**, Gálosi R, Karádi K, Feldmann Á, Máthé K, Szabó I, Karádi Z, Lénárd L. (2012) Szenzoros kapuzó mechanizmus auditoros kiváltott potenciál analízise szabadon mozgó patkány mediális prefrontális kérgében. *A Magyar Élettani Társaság, a Magyar Anatómusok Társasága, a Magyar Biofizikai Társaság és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Kongresszusa. Debrecen, Magyarország*
- **Kállai V**, Tóth A, Petykó Z, Gálosi R, Karádi K, Feldmann Á, Máthé K, Szabó I, Karádi Z, Lénárd L. (2012) Auditoros szenzoros kapuzás lokális mezőpotenciál analízise patkány mediális prefrontális kérgében. *Magatartástudományi napok*
- Tóth A, Petykó Z, **Kállai V**, Gálosi R, Karádi K, Feldmann Á, Máthé K, Szabó I, Karádi Z, Lénárd L. (2012) Local field potential analysis of auditory sensory gating in medial prefrontal cortex in freely moving rats. *8th FENS Forum of European Neuroscience, Barcelona, Spain*
- Wilhelm M, Vecsei Zs, **Kállai V**, Kőszegi Zs, Hernádi I (2013) Thalamic mast cell number and their activational state in female rats. *Journal of neurochemistry 125:(Suppl. 1)p. 157. 1 p.*(2013) *24th Biennial Meeting of the International-Society-for-Neurochemistry and the American-Society-for-Neurochemistry. Cancun, Mexikó.*

- Tóth A, Petykó Z, Feldman Á, **Kállai V**, Gálosi R, Karádi K, Máthé K, Szabó I, Karádi Z, Lénárd L. (2014) Single unit analysis of auditory sensory gating in the medial prefrontal cortex (mPFC) in freely moving rats. *IBRO Workshop, Debrecen, január 16-17. p.: 95.*
- **Kállai V**, Gálosi R, Tóth A, Petykó Z, Ollmann T, Péczely L, Kovács A, Kállai J, Szabó I, Lénárd L. (2014) The MAM-E17 rat model of schizophrenia: Behavioral examinations. *IBRO Workshop, Debrecen, január 16-17. p.: 77.*
- Péczely L, Ollmann T, László K, **Kállai V**, Kovács A, Lénárd L. (2014) A ventrális pallidum D2 dopamin receptorainak szerepe a memóriakonzolidációban. *III. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia, Pécs, április 15-17.* In: Kósa B, Springó Zs (szerk.): III. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia absztraktfüzet, p. 18
- Ollmann T, Péczely L, László K, **Kállai V**, Kovács A, Lénárd L. (2014) A ventrális pallidum neurotenzin-1-receptorainak szerepe a pozitív megerősítésben és a szorongásban. *III. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia, Pécs, április 15-17.* In: Kósa B, Springó Zs (szerk.): III. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia absztraktfüzet, p. 17
- **Kállai V**, Gálosi R, Tóth A, Petykó Z, Ollmann T, Péczely L, Kovács A, Karádi Z, Kállai J, Szabó I, Lénárd L. (2014) Magatartási vizsgálatok MAM-E17 skizofrén állatmodellen. *III. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia, Pécs, április 15-17.* In: Kósa B, Springó Zs (szerk.): III. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia absztraktfüzet, p. 249
- Tóth A, Petykó Z, Gálosi R, Szabó I, Karádi K, Feldman Á, Péczely L, **Kállai V**, Karádi Z, Lénárd L. (2016) A mediális prefrontális kérgi sejtek szabályozó szerepe az auditoros szenzoros kapuzó mechanizmusban. *FAMÉ 2016: Magyar Farmakológiai, Anatómus, Mikrocirkulációs és Élettani Társaságok Közös Tudományos Konferenciája Pécs, június 1-4.*
- Ollmann T, Péczely L, László K, **Kállai V**, Kovács A, Gálosi R, Kertes E, Zagoracz O, Karádi Z, Lénárd L. A ventralis pallidum neurotenzinreceptorainak szerepe a szorongás szabályozásában. In: *FAMÉ 2016.06.01-04: Magyar Farmakológiai, Anatómus, Mikrocirkulációs és Élettani Társaságok Közös Tudományos Konferenciája. Pécs, Magyarország, Paper P.285.*
- Péczely L, Ollmann T, László K, **Kállai V**, Kovács A, Gálosi R, Kertes E, Zagoracz O, Karádi Z, Lénárd L. A ventralis pallidum területén található D2 dopamin receptorok memória-stabilitásban játszott szerepének vizsgálata nem-tradicionális magatartási paraméterek segítségével. In: *FAMÉ 2016.06.01-04: Magyar Farmakológiai, Anatómus, Mikrocirkulációs és Élettani Társaságok Közös Tudományos Konferenciája. Pécs, Magyarország, P 2.95.*
- **Kállai V**, Gálosi R, Tóth A, Ollmann T, Péczely L, Petykó Z, Kovács A, Szabó Á, Kállai J, Szabó I, Karádi Z, Lénárd L. General behavior of the MAM-E17 treated rats throughout different age-periods. *FENS Regional Meeting, Pécs, Magyarország, 2017.09.20-23.*

- Péczely L, Ollmann T, **Kállai V**, László K, Kovács A, Kertes E, Gálosi R, Zagoracz O, Karádi Z, Lénárd L. Inhibition of the ventral pallidal D2 dopamine receptors induces place aversion. *FENS Regional Meeting, Pécs, Magyarország, 2017.09.20-23.*
- Ollmann T, Péczely L, **Kállai V**, László K, Kovács A, Kertes E, Gálosi R, Zagoracz O, Karádi Z, Lénárd L. D2 dopamine receptor antagonist sulpiride prevents the anxiolytic and rewarding effects of neurotensin in the ventral pallidum. *FENS Regional Meeting, Pécs, Magyarország, 2017.09.20-23.*
- Dusa D, Ollmann T, **Kállai V**, Lénárd L, Péczely L. A ventralis pallidumba injektált szulpirid hatása a térbeli tanulásra. *VII. Interdiszciplináris Doktorandusz Konferencia, Pécs, Magyarország, 2018.05.17-19.*  
<http://idkpecs.phdpecs.hu/hu/program>
- **Kállai V**, Ollmann T, Péczely L, Gálosi R, Tóth A, Kovács A, Dusa D, Berta B, Kertes E, László K, Karádi Z, Kállai J, Szabó I, Lénárd L. A MAM-E17 skizofrénia patkánymodell: kognitív képességek vizsgálata 3 különböző életkorban. *Magyar Élettani Társaság, Szeged, Magyarország 2018. 06.27-30.*
- Ollmann T, Péczely L, **Kállai V**, Dusa D, László K, Berta B, Kovács A, Kertes E, Gálosi R, Zagoracz O, Karádi Z, Lénárd L. Role of ventral pallidal dopamine-neurotensin interactions in the regulation of reward and anxiety. *Magyar Élettani Társaság, Szeged, Magyarország 2018. 06.27-30.*
- Péczely L, Ollmann T, **Kállai V**, Dusa D, László K, Berta B, Kovács A, Kertes E, Gálosi R, Zagoracz O, Tóth A, Lénárd L. A ventralis pallidumba injektált szulpirid hatása a tanulási folyamatokra Morris-féle úsztatási tesztben egészséges és MAM-E17 skizofrénia modell állatokon. *Magyar Élettani Társaság, Szeged, Magyarország 2018. 06.27-30.*
- Kertes E, László K, Péczely L, Ollmann T, **Kállai V**, Berta B, Lénárd L. Az amygdala centrális magjába és a globus pallidusba injektált substance P hatása a helytanulásra Morris water maze tesztben. *Magyar Élettani Társaság, Szeged, Magyarország 2018. 06.27-30.*
- Berta B, Kertes E, Péczely L, Ollmann T, **Kállai V**, Lénárd L. A ventromediális prefrontális kéreg szerepe az íz-preferenciában. *Magyar Élettani Társaság, Szeged, Magyarország 2018. 06.27-30.*