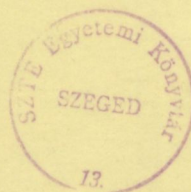


**A 3-NITROPROPIONSÁV HATÁSA
A PATKÁNY KORTIKÁLIS ÉS PERIFÉRIÁS
IDEGRENDSZERI AKTIVITÁSÁRA**

PhD Értekezés Tézisei

Szabó Andrea



**Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Népegészségtani Intézet**

2005.

Bevezetés

Az emberek és az emlősök agyában két motoros rendszert különböztetünk meg: a pyamidális rendszert, melynek pályája a gerincvelő mentén fut le; valamint az extrapyamidális rendszert, melyet a striatum (caudatum és putamen, melyek emberben elkülönülnek egymástól, rágcsálóknál azonban egy egységet képeznek), a globus pallidus vagy pallidum, a subthalamicus magok és a substantia nigra alkot. A basalis ganglionoknak a motoros kontrollban játszott központi szerepét a Huntington kórhoz hasonló központi idegrendszeri betegségekből lehetett levezetni, amelyben a motoros rendszer rendellenes működése kapcsolatba hozható az agy post mortem észlelt morfológiai elváltozásaival. A Huntington kór eddigi állatkísérletes modelljeiben az elsődleges cél az volt, hogy olyan striatális léziókat hozzanak létre, amelyek a legjobban hasonlítanak a humán esetekre, továbbá, hogy feltárják, vajon a kapott funkcionális rendellenességek mennyire követik a betegekben észlelt elváltozásokat.

A növényi eredetű 3-nitropropionsav (3-NP) a modellezésben az egyik leggyakrabban használt vegyület, amely legelő szarvasmarhák, továbbá 3-NP-t termelő penészgombával fertőzött ételt fogyasztó emberek körében okoz mérgezéseket. A humán klinikai tünetek: mimikai zavarok, hosszan tartó athetosis, chorea, görcsök, opisthotonus, hemiballismus és a végtagok fájdalmas

spazmusai. CT vizsgálatokkal elsősorban a putamenben, kisebb mértékbe a globus pallidusban, és esetenként a caudatumban is biaterális hypodenzitást mutattak ki. Ezen megállapítás, továbbá a mérgezett állatok és a Huntington kóros betegek szövettani elváltozásai alapján használják a 3-NP-t betegség modellezésére. Más, krónikus neurológiai betegségek modellezésére használt vegyületektől eltérően, a 3-NP-t szisztémásan (pl. intraperitoneálisan vagy szubkután) is lehet adagolni.

A 3-NP elsődleges hatásmechanizmusa a szukcinát-dehidrogenáz enzim (mely a mitokondriális II. komplex alkotórésze) szelektív gátlása, mivel a 3-NP strukturális analógja a borostyánkősavnak. A létrejövő energiahányos állapotban a csökkent ATP szint miatt Ca^{2+} áramlik be a sejtbe az aktiválódó NMDA receptorokon keresztül; emellett a folyamatban a Na-K pumpa károsodása is szerepet játszik, mindez végül excitotoxicitáshoz vezet. A striatum-specifikus léziók létrejötte a glutamáterg excitotoxicitás, a dopaminerg toxicitás, a laterális striatális artéria károsodása, és a vér-agy gát nem megfelelő működésének egybeesésével magyarázható. Az említett hatások összességükben nem korlátozódnak csak a striatumra, vagy az agyra, ezért feltételezhető, a 3-NP beadása a központi és/vagy perifériás idegrendszer bizonyos – elektrofiziológiai módszerekkel kimutatható – működési változásokat is okoz. Ebben a vonatkozásban azonban kevés adat található a szakirodalomban.

Az értekezés tárgyát képező vizsgálatban, az Intézetünkben kidolgozott kísérletes metodológiát – a patkány spontán és kiváltott kortikális, valamint kiváltott perifériás ideg aktivitásának mérése – alkalmaztuk a 3-NP különböző intraperitoneális dózisainak bevitelével, az akuttól a szubkrónikusig terjedő idejű adagolást alkalmazva. A fő cél az volt, hogy megállapítsuk, mennyire alkalmas a szomatoszenzoros (SS), vizuális (VIS) és auditív (AUD) kérgi spontán aktivitás, az ugyanezen területeken kiváltott szenzoros válaszok: valamint a farokideg összetett akciós potenciáljának rögzítése és analizálása a 3-NP okozta funkcionális elváltozások megállapítására. Arra is választ kívántunk kapni, vajon milyen irányba kell fejleszteni vagy változtatni ezt a metodikát ahhoz, hogy könnyebben érzékelhetőek legyenek a hatások. Végül, de nem utolsósorban, szerettünk volna egy olyan paramétert találni, amely kellően érzékeny a 3-NP hatásaira. Emellett úgy véltük, hogy a kapott eredmények hasznos kiegészítésül szolgálhatnak a már létező betegségmodellnek, így például jelezhetik az agyi károsodás kifejlődését, s ezen túlmenően farmakológiai kutatásokban is felhasználhatóak lehetnek.

Anyagok és módszerek

A kísérleteket hím, felnőtt Wistar patkányokon végeztük el. Irodalmi adatok figyelembevételével négy különböző adagolási

sémát alkalmaztunk: *azonnali*, *akut*, *szubakut* és *szubkrónikus* bevitelt. Az *azonnali* hatások vizsgálatakor a patkányokat először elaltattuk és elvégeztük a szükséges agyi feltárást. Anyagbeadás előtti kontrollként rögzítettük a központi és perifériás elektromos aktivitást, majd 20 mg/ttkg 3-NP-t adagoltunk intraperitoneálisan, ezt követően kb. 2 órán keresztül további felvételeket készítettünk. *Akut* kezeléskor 10 vagy 20 mg/ttkg 3-NP-t kaptak a patkányok i.p., majd 24 óra elteltével történt az elektrofiziológiai felvétel. A *szubakut* kísérletben 10 vagy 15 mg/ttkg 3-NP-t adagoltunk 5 egymást követő napon, majd 28 nap múlva végeztük el az elektrofiziológiai méréseket. A *szubkrónikus* sémában 7 hetes állatoknak 4 naponta, összesen 6 alkalommal adtuk intraperitoneálisan a 10 vagy 15 mg/ttkg 3-NP-t; az elektrofiziológiai mérések egy héttel az utolsó injekció beadása után történtek meg. Az *azonnali* kísérletek önkontrollosak voltak, míg a többi protokollban olyan kontroll csoportot használtunk, amely ugyanolyan műveleteke esett át, mint a kezelt csoport; a kiértékelés pedig a csoportátlagok összehasonlításán alapult.

Az állatokat uretános altatásban preparáltuk; a bal agyfélteke parietális lemezét eltávolítottuk, a képződött sebfelületet 10 %-os lidokainnal kezeltük, s a szabaddá vált kérgi részt folyékony paraffinnal fedtük be. Meleg ruhával betakarva, 30 percig hagytuk, hogy a patkány túlessen a műtét okozta shock hatásán. Ekkor a dura materre a primer SS (bajusz mező), VIS és AUD kérgi mezőre

gömbhegyű ezüstelektrodákat helyeztünk, hogy regisztráljuk a spontán (electrocorticogram, ECoG) és a stimulus-kiváltotta kérgi aktivitást. A szubakut kísérletek során acél tűelektrodát szúrtunk a caudato-putamen és globus pallidus területére, melyeket sztereotaxiás koordináták alapján határoztunk meg. Szomatoszenzoros ingerként a patkány kontralaterális bajuszmezőjébe szúrt tűpáron keresztül gyenge elektromos ütések alkalmaztunk. A vizuális ingerlést az ellenoldali szembe történő fényfelvillanásokkal végeztük. Az akusztikus stimulálás a hallójáratba illeszkedő rögzítőrúd furatán át közvetlenül az állat fülébe vezetett "click"-ekkel történt. A farokidegben az összetett idegi akciós potenciált a faroktőnél beszúrt tűpáron adott elektromos ingerrel váltottuk ki, s az azoktól 50 mm-re disztálisan beszúrt másik tűpár segítségével vezettük el. Egy felvételi ciklus során először – párhuzamosan mindhárom régióról – hatpercnyi ECoG-t rögzítettünk, melyet a felszíni elektrodák segítségével az adott területekről a szenzoros kiváltott potenciálok felvétele követett. Végezetül a farokideg akciós potenciáljának felvétele történt meg. Az ingerlés, a felvételek rögzítése és az ezt követő analízis a NEUROSYS 1.11.(Experimetria Ltd., U.K.) rendszerrel történt. Az ingerlés standard frekvenciája 1 Hz volt. Korábbi laboratóriumunkban egyéb idegrendszert károsító anyagokkal végzett kísérleteink alapján feltételeztük, hogy toxin hatására a kettős ingerléssel kiváltott kérgi és perifériás aktivitás egyes mérhető

paramétereinek változása sokkal érzékenyebb lehet. Ezen módszerrel az excitációs folyamatok dinamikus kölcsönhatása tanulmányozható, melyre nagy valószínűséggel hatással lehet egy olyan vegyület, amely befolyásolja az energiaellátást. Ezért az azonnali és az akut kezelés során kettős SS ingerlést is alkalmaztunk különböző interstimulus intervallumokkal (60-300 ms; 1 sec-os ismétlésekkel). A farokideg refrakter periódusának megállapítása – mind a négy kezelési sémában. – 10, 5, 3, 2, és 1 ms intervallumokkal történt. A kiváltott aktivitások frekvenciáját a szomatoszenzoros ingerlésnél 2 és 10 Hz-re állítottuk be, a farokideg stimulációjakor pedig 20, 50 és 100 Hz-es ingereket alkalmaztunk. A mérések végeztével az állatokat nagy dózisú uretán beadásával túlaltattuk.

Az ECoG értékelésekor az analizáló program a standard frekvenciasávokra (delta, théta, stb.) eső relatív teljesítményt határozta meg. A kiváltott potenciálok esetében a válaszokat a gép automatikusan átlagolta, majd képernyőn, mérőkurzorok segítségével határoztuk meg a potenciál fő paramétereit: a megjelenési latenciát, valamint a fő hullám kezdete és vége közötti időtartamot. A szomatoszenzoros válaszoknál a csúcstól-csúcsig mért amplitúdót és a hullámcsúcs latenciáját is megállapítottuk. A farokideg akciós potenciáljának a megjelenési latenciáját és a csúcs amplitudóját mértük meg. A SS kettős ingerlés során a második:első kiváltott válasz amplitudóját és latenciáját határoztuk meg, míg a farokideg kettős

ingerlésekor a relatív és abszolút refrakter idő került megállapításra. A perifériás ideg vezetési sebességének meghatározása az ingerületi hullám megjelenésének latenciája, valamint az ingerlő és elvezető tűpár közötti 50 mm-es távolság alapján történt.

A szubkrónikus, szubakut és az akut kezelés után kapott eredmények statisztikai elemzése egyváltozós ANOVA-val történt. Az azonnali kísérletek eredményeit (a kezelés előtti és utáni adatokat) ismételt változós ANOVA-val teszteltük. A post hoc analízisben $p < 0.05$ volt a szignifikancia küszöbe.

Eredmények

A három kérgi terület spontán aktivitásában a 3-NP beadását követően a delta hullámokban egy átmeneti csökkenést tapasztaltunk, míg a beta2 és gamma aktivitás időlegesen megnőtt; később mindez ellentétes irányba, a lassú hullámok dominanciájába váltott át. Az akut modellben, a 3-NP beadása után az ECoG a két kezelési csoportban eltérően változott meg: alacsony dózis adása után megnőtt a gyors, és lecsökkent a lassú hullámok aránya, míg a kontroll értékekhez képest az eltérés a nagy dózisú csoportban fordított volt. A vizuális területről elvezetett válaszokban mindkét kezelési csoportban, de különböző frekvenciasávokban csökkent a lassú hullámok aránya. A 3-NP-nek nem volt kifejezett hatása az

akusztikus kérgi mezőre. Szubakut alkalmazás során a legszembetűnőbb ECoG elváltozás a szignifikáns théta aktivitás csökkenés volt, mely jelenség a nagy dózist kapott csoportban mindhárom kérgi területen és a caudato-putamenben is tapasztalható volt, az alacsony dózissal kezelt állatoknál azonban csak a SS és az AUD területen volt észlelhető. A többi frekvenciasávnál nem volt egységes változás. Összességében véve a gyors frekvenciák aránya megnőtt, a lassú hullámoké pedig lecsökkent a szubakut kezelés hatására. A szubkrónikus 3-NP bevitel mindhárom vizsgált kérgi területen, dózis-hatás összefüggés nélkül, csökkentette a lassú és növelte a gyors hullámok aktivitását. A kis dózisú 3-NP alkalmazásakor mindhárom szenzoros mezőben szignifikáns betá aktivitás növekedés volt tapasztalható. A beta2 sáv aránya megemelkedett a szomatoszenzoros és az akusztikus mezőkben, az utóbbi területen az alpha és a gamma intenzitás is megnőtt.

Az azonnali kezelés során a kiváltott válaszok latenciája és időtartama nem változott szignifikánsan, még az ingerlés frekvenciájának emelése esetén sem. A kettős szomatoszenzoros stimulálás során a második és első kiváltott válasz amplitudójának aránya 0,5 körül mozgott, majd a 3-NP beadását követően, ez az arány emelkedni kezdett és túllépte az 1-et. A hatás szignifikanciája az interstimulus intervallumtól és a beadástól számított időtartamtól függött. Az akut kísérlet során a 3-NP-nek nem volt jelentős hatása a szomatoszenzoros kiváltott potenciálok latenciájára. Az időtartamuk

lecsökkent, de csak a 100 ms-os periódusidővel alkalmazott ingerek esetében. Az azonnali kezelésnél tapasztaltakkal ellentétben, itt nem volt szignifikáns különbség a kontroll és a kezelt csoportok között a kettős ingerléssel kiváltott válaszokban. Egyértelmű megnőtt a VIS és az AUD kiváltott potenciálok latenciája, és csökkenést az utóbbi időtartama. A szubakut adagolás során mindkét kezelési csoportban mind a három kérgi mezőben megnőtt a szenzoros kiváltott válaszok latenciája, minek során kis mértékű dózis-hatás összefüggést is meg lehetett figyelni. A kiváltott válaszok időtartama csak mérsékelten változott meg. A szubkrónikus bevitel alkalmazásakor a szomatoszenzoros kiváltott potenciálok időtartama megnyúlt, s ezen paraméter frekvenciafüggése is megváltozott. A másik két modalitásban mind a latencia, mind az időtartam lecsökkent.

Az azonnali és az akut kísérletek eredményei alapján a 3-NP nem volt jelentős hatással a farokideg vezetési sebességére és refrakter idejére. Szubakut kezeléskor a vezetési sebesség megnőtt, a relatív refrakter idő lecsökkent, az amplitudó frekvenciafüggése mutatott bizonyos idegrendszeri károsodást. Szubkrónikus adagolás során a vezetési sebesség és a relatív refrakter idő ellentétesen – de nem szignifikánsan – változott meg.

Diszkusszió

A 3-NP gátolja a mitokondriális oxidációt, ezáltal energiahiányos állapotot hoz létre a neuronokban, amely szöveti hipoxiához vezet. Humán adatok bizonyítják, hogy összefüggés áll fenn az agy energia-állapota és a spontán aktivitás között. Önkénteseknél azt tapasztalták, hogy alacsony oxigéntartalmú levegő belélegzésekor lelassul az EEG. Öröklött vagy idiopatiás mitokondriális zavarban (pl. mitokondriális encephalomyopathia – ME) szenvedő betegeknél abnormálisan lelassult EEG-t mutattak ki. Néhány esetben bebizonyosodott az összefüggés egy jellegzetes, abnormális EEG mintázat és a mitokondriális DNS mutációja között. Az elektrofiziológiai módszerek alkalmasnak (de nem specifikusnak) bizonyulnak olyan központi idegrendszeri betegségek észlelésére is, amelyek a mitokondriális károsodás miatt jöttek létre. Jelen vizsgálatunkban, az azonnali, és részben az akut kísérletek során, hasonló ECoG eltolódást tapasztaltunk az alacsony frekvenciák irányába.

A 3-NP számos neurotranszmitter rendszert befolyásol, melyek közül a legnagyobb mértékben a glutamáterg transzmissziót vizsgálták. A gátolt glutamát-felvétel hozzájárul az excitotoxicitáshoz, és megbontja az egyensúlyt az ingerlő és gátló mechanizmusok között. Ennek eredményeként kevesebb transzmitter

jut a preszinaptikus végződésekre, mely magyarázatul szolgálhat az akut 3-NP kezelés szomatoszenzoros kiváltott potenciáljainak – gyors ingerlés melletti – szignifikánsan lecsökkent időtartamára. Egy hosszabb időperiódus után extrém módon megnő a glutamát-szint, amely nagy valószínűséggel deszenzitizálja a receptorokat. Ezen hatás mutatkozott meg a szubakut kezeléskor, mindhárom modalitásban, a kiváltott válaszok latenciájának növekedésében. A bazális előagy kolinerg neuronjain levő glutamát receptorok először szintén túlingerlődnek, majd deszenzitizálódnak, s az ezzel együtt változó felszálló kérgi aktiváció szintén közrejátszhatott az ECoG-ban tapasztalt elváltozások kialakulásában.

A szomatoszenzoros kettős ingerlés további bizonyítékul szolgálhat arra, hogy az elektrofiziológiai mérésekre alapozott, 3-NP-vel kiváltott betegségmodell helytálló. A kiváltott válaszok amplitúdójának második:első aránya egyfajta dezinhibíciót jelez. ME betegekben a n. medianus kettős stimulációjakor erősen lecsökkent az intrakortikális gátlás. A hasonló hatások, továbbá a mitokondriális károsodás és a megnövekedett kortikális ingerlékenység között fennálló, ismert összefüggés felveti azt a lehetőséget, hogy a kettős ingerlés egy érzékeny és specifikus módja lehet a 3-NP központi idegrendszerre gyakorolt hatásának kimutatására. Az, hogy az akut kísérletben a második:első kiváltott potenciál arány már nem változott meg jelentős mértékben (a hosszabb kezelések esetében sem), azt jelentheti, hogy a hatást direkt módon az energiahányos

állapot – amely állandóan jelen van a ME-ben szenvedő betegekben, azonban patkányban 24 órán belül fokozatosan megszűnik – váltotta ki.

A 3-NP ECoG-ra gyakorolt hatása – legszembetűnőbben a szubakut és a szubkrónikus kezelés viszonylatában – az egyes kezelési sémák és dózisok esetében különböző, néhol ellentétes volt, ami nagyon hasonlónak mutatkozott az irodalomban leírt motoros viselkedési változásokhoz. A szövettani és magatartási változások mértékének és irányának az alkalmazott dózis nagyságával való összefüggése szintén ismert. Tágabb értelemben véve, a toxikus hatáson alapuló betegségmodellekben egy nagyon fontos kérdés vetődik fel – vajon azok az elváltozások, melyek a modellezni kívánt betegség analógjának tekinthetők, direkt vagy csak másodlagos következményei az alkalmazott modell-vegyület hatásainak, mivel azok az utóbbi esetben már nem hozhatók összefüggésbe a vizsgálni kívánt kóros folyamattal. A 3-NP mitokondriális hatását nem csak az agyra fejt ki, melyből az is következhet, hogy a kérgi elektromos aktivitás megváltozását szisztémás mitokondriális károsodás is eredményezheti. Az a tény viszont, hogy a szubakut és szubkrónikus kísérleteink során nem tapasztaltuk a kezelt patkányok test-, és szervtömegeinek jelentős megváltozását, arra utal, hogy a másodlagos hatás nagy valószínűséggel kizárható. Ha ebből a szempontból vizsgáljuk a farokideg paraméter változásait, akkor láthatjuk, hogy az nem mutat párhuzamosságot a kérgi kiváltott

potenciálokban találtakkal, s ez tovább erősíti azt a megállapítást, hogy a 3-NP direkt hatással van a kéregre.

Következtetések

A kapott eredmények alapján megállapítható, hogy a 3-NP (és valószínűleg az agyi krónikus, degeneratív betegségmodellekben alkalmazott egyéb vegyületek) központi idegrendszerre gyakorolt hatásainak kimutatására és nyomon követésére az elektrofiziológiai módszereken alapuló megközelítés alkalmas lehet. Vizsgálataink alapján – az elsődleges célkitűzésnek megfelelően – azt a következtetést lehet levonni, hogy az Intézetünkben kidolgozott elektrofiziológiai metodológia alkalmasnak tűnik a 3-NP funkcionális elváltozásainak detektálására. Továbbá, ezen standard metodika továbbfejleszthető, elsősorban az ismételt szenzoros ingerlés alkalmazásával, abból a célból, hogy kellően korreláljon a 3-NP által kiváltott elváltozásokkal. Jelenleg még nem lehet egyértelműen válaszolni arra a kérdésre, hogy melyik az a neurofiziológiai paraméter, amelyik a legérzékenyebb, s egyben a legspecifikusabban követi a 3-NP által kiváltott károsodás kifejlődését. E tekintetben, krónikus elvezetési eljárások alkalmazása mellett, a szomatoszenzoros ingerlési módok (kettős, lassú-gyors, stb.) alkalmazása tűnik ígéretesnek. A jövőben megválaszolandó fontos kérdés az is, hogy a az elektrofiziológiai módszerekkel kapott

funkcionális elváltozások mennyire hozhatók összefüggésbe a szövettani és biokémiai változásokkal. Ezen felvetés megválaszolása újabb vizsgálatsorozatokat igényel, melyek eredményei felhasználhatók lesznek a HD mechanizmusának pontosabb feltárásában, és terápiáját lehetővé tevő gyógyszerkutatásban is.

A Tézisekhez szorosan kapcsolódó publikációk

1. Szabó A., Pecze L., Papp A. 2003. Effects of two different mitochondrial toxins on the spontaneous and evoked cortical activity in rats; Proceedings of the 10th Symposium on Analytical and Environmental Problems. SZAB, Szeged, pp.101-105.
2. Szabó A., Pecze L., Papp A. 2004. Changes in the spontaneous and evoked cortical activity of rats induced by two mitochondrial toxins. Centr Europ J Occup Environ Med 10: 5-11.
3. Fazakas Z., Szabó A., Lengyel Zs., Nagymajtényi L. 2005. Functional neurotoxic effects to acute application of malonic acid in rats. Centr Europ J Occup Environ Med 11: 150-158.
4. Szabó A., Fazakas Z., Papp A., Nagymajtényi L. 2005. Acute effects of two mitochondrial toxins, 3-nitropropionic acid and malonic acid, on the spontaneous and evoked cortical activity in rats. Centr Europ J Occup Environ Med 11: 144-150.
5. Szabó A., Papp A., Nagymajtényi L. 2005. Functional neurotoxic effects in rats elicited by 3-nitropropionic acid in acute and subacute administration. Environ Toxicol Pharmacol 19: 811-817. Impact factor: 1.253
6. Szabó A., Papp A., Nagymajtényi L. 2005. Effects of 3-nitropropionic acid in rats: general toxicity and functional neurotoxicity. Arh Hig Rada Toksikol (56) In press. Accepted 2 September 2005
7. Szabó A., Papp A., Nagymajtényi L., Vezér T. Alterations in the cortical and peripheral somatosensory evoked activity of rats treated with 3-nitropropionic acid, Tox Letters In press. Accepted 12 July 2005 Impact factor: 2.571

Absztraktok

1. Szabó A., Papp A. 2003. Instantaneous and subacute functional neurotoxic effects elicited in rats by 3-nitropropionic acid. Clin Neurosci 56: 84.
2. Fazakas Z., Szabó A., Lengyel Zs., Nagymajtényi L. 2004. Functional neurotoxic effects obtained in rats by acute application of malonic acid. Fiziologia 14, 4(44): 14.
3. Szabó A., Papp A., Nagymajtényi L. 2004. Stimulus frequency dependence of the central and peripheral somatosensory evoked activity in rats treated with various xenobiotics. Clin Neurosci 57: 61.
4. Szabó A., Fazakas Z., Papp A., Nagymajtényi L. 2004. Acute effects of two mitochondrial toxins, 3-nitropropionic acid and malonic acid, on the spontaneous and evoked cortical activity in rats. Fiziologia 14: 15.
5. Szabó A., Lukács A., Nagymajtényi L. 2005. Effect of 3-nitropropionic acid and MK-801 on some behavioural and neurotoxicological parameters in acute single and combination treatment in rats. International CIANS Conference. Book of Abstracts. pp. 78.
6. Szabó A., Lukács A., Nagymajtényi L. 2005. Some behavioural and electrophysiological alterations in rats treated acutely and subchronically by MK-801, a non-competitive NMDA antagonist. Congress of European Societies of Toxicology. Tox Letters 158 Suppl. 1: 58.

7. Lukács A., Szabó A., Nagymajtényi L. 2005. Changes in neurobehavioural parameters and spontaneous cortical activity in rats after acute single and combined exposure by 3-nitropropionic acid and MK-801. International CIANS Conference, Book of Abstracts. pp.61.
8. Lukács A., Szabó A., Nagymajtényi L. 2005. Changes in neurobehavioural parameters and spontaneous cortical activity in rats after acute and subchronic administration of MK-801. Congress of European Societies of Toxicology. Tox Letters 158, Suppl. 1: 46.
9. Lukács A., Szabó A., Zsigmond I., Vezér T., Nagymajtényi L. 2005. Behavioural changes in rats induced by subchronic administration of 3-nitropropionic acid. Clin Neurosci In press.
10. Lukács A., Szabó A., Nagymajtényi L. 2005. Central nervous effects obtained by acute systemic application of 3-nitropropionic acid and MK-801 in rats. Acta Physiologica Hung In press.
11. Szabó A., Lukács A., Zsigmond I., Papp A., Nagymajtényi L. 2005. Changes in cortical and peripheral electrophysiological parameters in rats obtained by acute administration of 3-nitropropionic acid and MK-801. Clin Neurosci In press.
12. Szabó A., Lukács A., Nagymajtényi L. 2005. Neurobehavioural and electrophysiological alterations in rats acutely treated with the neurodegenerative 3-nitropropionic acid and its functional antagonist, the MK-801. Acta Physiol Hung In press.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet kívánok mondani Prof. Dr. Nagymajtényi Lászlónak, a Népegészségtani Intézet vezetőjének, hogy az Intézetben lehetővé tette munkámat, s hogy folyamatos támogatásban részesített.

Szeretném hálámat kifejezni Dr. Papp András egyetemi docensnek, a Neurotoxikológiai Laboratórium vezetőjének munkám folyamatos irányításáért és mindenkori szakmai segítségéért.

Köszönettel tartozom Fazakas Zitának, Lukács Anitának, Lengyel Zsuzsannának és Dr. Vezér Tündének, akik tevékenyen részt vettek egyes kísérletek elvégzésében.

Szeretném megköszönni Balázs Anitának, Kiss Gyulánának és Németh Mihálynének a munkámhoz nyújtott technikai segítségét.

Meg kívánom köszönni Szalay Lászlónének és Gera Imrének a közleményeim, valamint a disszertáció és a tézisek kivitelezésében való részvételét.