

Patkányok ultrahangos vokalizációján alapuló
viselkedésfarmakológiai állatmodellek alkalmazhatósága, korlátai és a
modellekben rejlő további lehetőségek

Doktori értekezés tézisei

Kassai Ferenc

Eötvös Loránd Tudományegyetem



Biológia Doktori Iskola

Vezetője: Dr. Erdei Anna egyetemi tanár, D.Sc.

Idegtudomány és Humánbiológia Doktori Program

Vezetője: Dr. Détári László egyetemi tanár, D.Sc.

Témavezető:

Dr. Bárdos György, Egyetemi tanár és intézet vezető, az MTA doktora

Konzulens:

Dr. Gyertyán István, Laborvezető, PhD.



Richter Gedeon Nyrt.
Viselkedésfarmakológiai laboratórium

2013

Bevezetés

A patkányoknak három féle frekvencia tartományba eső ultrahangos vokalizációja (USV) ismert. Felnőtt patkányok két frekvencián, 50 és 22-24 kHz körül bocsátanak ki ultrahangot, míg az újszülött patkányok 35-40 kHz-en vokalizálnak. Az USV-nak alapvető szerepe van az egyedek közötti kommunikációban.

Az 50 kHz-es vokalizációkat pozitív ingerek váltják ki, továbbá fontos szerepük van a fajtársakkal történő kapcsolatfelvételben. A 22-24 kHz-es vokalizációkat elsősorban negatív ingerek bekövetkezése után hallatják az állatok, bizonyos helyzetekben vészjelző szerepük van (pl. ragadozó jelenléte esetén). Az újszülött patkányok 35-40 kHz-es vokalizációikkal jelzik az anyának, ha kikerültek az alomból.

Mind a 22-24, mind a 35-40 kHz-es vokalizációk gátlásán alapuló szorongásmodell ismert az irodalomban. Számos vegyület szorongásoldó hatását mutatták már ki ezekkel a módszerekkel. A 22-24 kHz vokalizációk visszajátszása, illetve ezen a frekvencia tartományon lejátszott generált ultrahangok félelmi reakciót (mozdulatlanná dermedést) váltanak ki a patkányokból. Ezen a jelenségen alapuló, validált szorongásmodell jelenleg nincs leírva az irodalomban.

A viselkedésfarmakológiai állatmodellek alapvető célja, hogy előre jelezzék a tesztelt vegyületek egy majdani klinikai vizsgálatban várható hatékonyságának mértékét. A modellek transzlációs értékének ismerete és fokozása elengedhetetlen a sikeres gyógyszerfejlesztéshez. Napjainkban ez a kérdés neuralgikus pontja a gyógyszerkutatásnak.

Jelen munka az irodalomban leírt ultrahangos vokalizáción alapuló modellek gyógyszerfejlesztésben történő alkalmazhatóságának bizonyos aspektusait elemzi, valamint kitér további, eddig nem használt USV modell beállítási lehetőségekre is.

Célkitűzések

1. Szorongásoldó anyagok gyógyszerfejlesztése során szűrésre alkalmas USV módszerek beállítása, összehasonlítása és alkalmazása

A felnőtt patkányok 22-24 kHz-es USV-jét az alkalmazott szorongás modellekben leggyakrabban áramütésekkel váltják ki. Három különböző, egy elősokkolás nélküli, egy többszöri sokkolásos és egy sokkolási környezethez társításos USV tesztprotokoll beállítását és összehasonlítását terveztük.

1.1. A megfelelő sokkolási intenzitás, patkánytörzs és állat beszállító kiválasztása a módszerek beállításához

Az optimális sokkolási erősség kiválasztása mind állatvédelmi, mind kísérletezési szempontból fontos. Egyrészt törekedni kell arra, hogy a mérés során a kísérleti állatok a

lehető legkevesebb kellemetlen behatásnak legyenek kitéve, másrészt olyan intenzitású sokkolást kell alkalmazni, ami megfelelően stabil USV szintet vált ki a kontrol csoportban. Ezért megvizsgáltuk a sokkok számának és áramerősségének hatását a kiváltott USV szintjére. Mivel szintén nagy jelentősége van a megfelelő patkánytörzs kiválasztásának, összehasonlítottuk különböző patkánytörzsek vokalizációjának mértékét. Patkánytörzsek ilyen jellegű összehasonlításáról adatot az irodalomban nem találtam.

1.2. A tesztprotokollok összehasonlítása

Az irodalmi adatok alapján leggyakrabban használt többszöri sokkolásos protokollokban az anyagok tesztelése előtt az állatok elősokkolásoknak vannak kitéve. Ennek előnye az, hogy az elősokkolások során kiszelektálhatók a nem vokalizáló állatok, illetve az elősokkolás megnöveli a teszt napokon kiváltott USV szintjét. Ritkábban alkalmazzák a sokkolási környezethez (context), vagy a kulcsingerhez (cue) társított elrendezéseket, melyek akvizíciós fázisában szintén elősokkolás történik. Elősokkolás nélküli teszt beállításokat csak elvétve alkalmaznak.

Három tesztprotokollt hasonlítottunk össze, egy többszöri sokkolásost, egy sokkolási környezethez társításos valamint egy elősokkolás nélküli, egyszeri sokkolásos elrendezést. Az összehasonlítás során elsősorban a klinikumban szorongásoldóként alkalmazott szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI) hatására fókuszáltunk. Ezek a vegyületek klinikai alkalmazásuk során csak krónikus adagolás után fejtik ki szorongásoldó, illetve antidepresszív hatásukat, akut adagolás után hatástalanok, vagy gyakran fokozzák a szorongásos tüneteket. Az SSRI-k akut hatását korábban szinte kizárólag csak többszöri sokkolásos elrendezésű USV modellekben vizsgálták, ahol a klinikai tapasztalatokkal ellentétben szorongásoldó hatásuk volt. Az SSRI-k akut adagolás utáni anxiogén hatását bizonyos állatmodellekben kimutatták, míg más modellekben, hasonlóan az eddig publikált USV kísérletek eredményeihez, anxiolitikus hatásúnak bizonyultak. Ezért felmerült annak a lehetősége, hogy ezek az anyagok a különböző USV tesztbeállításokban eltérő hatást mutathatnak.

1.3. A szűrésre legalkalmasabb tesztprotokoll kiválasztása és szűrőtesztként történő alkalmazása

A tesztprotokollok összehasonlítása alapján a szűrésre legalkalmasabb elrendezés kiválasztását, és azon további, az irodalmi adatok alapján eddig még nem vizsgált vegyületek, illetve hatásmechanizmusok tesztelését terveztük.

2. A CB₁ és mGlu₅ antagonizmus együttes hatásának USV modellekben történő vizsgálata

Klinikai vizsgálatokkal bizonyított, hogy a CB₁ receptor antagonistáknak jelentős mértékű testsúlycsökkentő hatásuk van. A CB₁ receptor antagonisták azonban nem kerültek be az orvosi praxisba mint elhízás gátló szerek, jelentős depressziós és szorongáskeltő mellékhatásaik miatt. Felmerült viszont annak a lehetősége, hogy a mellékhatások egy másik, szorongás oldó hatású mechanizmus hozzáadásával esetleg kivédhetőek. Erre a célra az mGlu₅ receptorok megfelelőnek tűntek. Az mGlu₅ receptor antagonisták nem csak a szorongást csökkentik, hanem állatmodellekben táplálékfelvétel csökkentő hatásukat is kimutatták. Nagy hátrányuk viszont, hogy ezek a vegyületek rontják a memóriát. Ezzel szemben a CB₁ receptor antagonisták memória javító hatást mutattak egyes állatmodellekben. Mivel számos szignalizációs utat leírtak, melyekben mindkét receptor részt vesz, felmerült, hogy a két receptorhatás kombinációja fokozott táplálékfelvétel gátlást eredményezhet, és mentes lehet a szorongáskeltő és memóriarontó mellékhatástól. Ezt a hipotézis a CB₁ antagonista rimonabantot és a mGluR5 antagonista MTEP együttes adagolásával teszteltük. A kombináció szorongáskeltő hatását az egyszeri sokkolásos protokoll egy módosított verziójában teszteltük, mely az USV intenzitás fokozásán alapszik, míg a memóriarontó hatását a sokkolási környezethez társításos USV modell akvizíciós paradigmájában vizsgáltuk.

2.1. Felnőtt patkányok USV-jének fokozásán alapuló anxiogenitás modell beállítása

USV modellekben szorongáskeltő anyaghatásokat elsősorban az újszülött patkányok 35-40 kHz-es vokalizációjának fokozásán keresztül sikerült kimutatni, de az erre vonatkozó irodalmi adatok mennyisége eléggé behatárolt. A 22-24 kHz-es USV fokozásáról még kevesebb információ áll rendelkezésre. Megkíséreltük egy olyan modell beállítását, ahol egy alacsony intenzitású sokkolással kiváltott alacsony szintű USV mértéke anxiogén anyagokkal fokozható.

2.2. Memóriarontó és -javító anyagok hatásának vizsgálata a környezethez társított USV akvizíciójára

Az irodalmi adatok alapján, szemben a kondicionált mozdulatlan dermedéssel, a kondicionált USV-t elvétele használják a félelmi memória tesztelésére. Nem kizárt, hogy a kondicionált USV szintén jól használható memória modellben. Ezért a környezethez társított USV modell akvizíciós paradigmáját (azaz amikor a vegyületeket a sokkolások előtt adagoltuk) ismert memóriarontó és -javító hatással rendelkező anyagok tesztelésével validáltuk.

2.3. Az MTEP és a rimonabant szorongásra és memóriára gyakorolt együttes hatásának vizsgálata

A két anyag együttes adagolásával az egyszeri sokkolásos és az anxiogenitás paradigmában teszteltük a kombináció szorongásra gyakorolt hatását, a sokkolási környezethez társított USV modell akvizíciós paradigmájában pedig a memóriára gyakorolt hatását.

3. 22-24 kHz-s ultrahanggal kiváltott mozdulatlaná dermedés vizsgálata

22-24- kHz-s ultrahanggal kiváltott mozdulatlaná dermedésen alapuló, validált szorongásmodell jelenleg nincs leírva az irodalomban. Megvizsgáltuk, hogy ezen elv alapján kiváltható-e olyan mértékű dermedés, amely már alkalmas lehet szorongásoldó anyagok tesztelésére. Ezért összehasonlítottuk a visszajátszott természetes vokalizációk és mesterséges ultrahangok hatását, illetve teszteltük, hogy a folyamatosan és szakaszosan lejátszott hangokkal váltható-e ki nagyobb mértékű mozdulatlaná dermedés.

Anyag és módszer

Az USV kiváltására talpsokkot alkalmaztunk. A sokkolások négy darab 30×30×20 cm-es műanyag falú sokkoló kamrában történtek. Az USV mérése Ultravox™ rendszerrel (Noldus Information Technology, The Netherlands) végeztük.

Az egyszeri sokkolásos elrendezésben sokkoló kamrába helyezés után a patkányok talpsokkokat kaptak. Az USV mérése az utolsó sokkot követően 10 percig tartott. Ebben a beállításban egy adott állat csak egy mérésben vett részt. Az egyszeri sokkolásos elrendezésben magas sokk intenzitás mellett a tesztelt vegyületek szorongásoldó, alacsony sokk intenzitás mellett szorongáskeltő hatásukat vizsgáltuk.

A többszöri sokkolásos elrendezés néhány apróbb módosítástól eltekintve hasonló ahhoz a protokollhoz, amit 1993-ban Sanchez írt le (Sanchez, 1993). Ebben a kísérleti elrendezésben az állatok hetente kétszer, két egymást követő napon kaptak áramütéseket. Az egyes napokon a sokkolási procedúra és az USV mérés teljes mértékben megegyezett az egyszer sokkolt elrendezésben leírtakkal. Az első héten az állatok habituálódtak a kísérleti protokollhoz, kezelés ezen a héten nem volt. Az anyagok tesztelése a második héten kezdődött. A mérés önkontrolos elrendezésű volt, az első sokkolási napon (kontrol nap) mért USV-t tekintettük a kontrol értéknek. Az anyagadás a második napon történt (kezelési nap), az egyszer sokkolt elrendezéshez hasonlóan a sokkoló kamrába tétel előtt. Az anyagok tesztelése ezzel a módszerrel folytatódott a rákövetkező hetekben. Az állatok maximum négy anyagtesztelésen mentek keresztül, azaz a habituációs hetet is beleszámítva, maximum öt hétig voltak a kísérletben.

A sokkolási környezethez társított USV elrendezésben az állatok két egymást követő napon (tréning nap) kaptak áramütéseket. A sokkolási procedúra teljes mértékben megegyezett az egyszer sokkolt elrendezésben leírtakkal. A harmadik napon (expressziós nap) az állatokat ismét behelyeztük a sokkoló kamrába, de ekkor áramütést nem kaptak. Az expressziós napon az USV mérése szintén 10 percig történt, a mérés kezdete ebben az elrendezésben a dobozba helyezés időpontja volt. Az anyagok szorongásoldó hatását az expressziós napon, a sokkoló kamrába tétel előtt beadva teszteltük, míg a memóriarontó és -javító hatások tesztelés során az anyagokat mindkét tréning napon, a sokkolási kamrába helyezés előtt adtuk be.

Az ultrahanggal kiváltott mozdulatlaná dermedés vizsgálatok a hangfájlok lejátszása Microtrack II-es digitális diktafonnal történt. A hangfájlok szerkesztését Adobe Audition programmal végeztük a megfelelő hosszúságú vokalizáció szakaszok kialakításához. Az állatok viselkedését egy 35 × 35 × 50 centiméteres műanyag falú dobozban kamerarendszeren keresztül figyeltük meg. Az 5 perces megfigyelés alatt a mozdulatlaná dermedés (teljes mozdulatlanság, kivéve a bajusz mozgatása és a respirációhoz szükséges mozgások) időtartama került rögzítésre. Ebben az elrendezésben vizsgáltuk a folyamatosan és 2,5, 5, 10, 25, vagy 50 másodperces szakaszokban lejátszott 23 kHz-s generált ultrahang mozdulatlaná dermedésre gyakorolt hatását. Ezt követően teszteltük a legerőteljesebb mozdulatlaná dermedést kiváltó hangmintázat frekvenciafüggését, illetve összehasonlítottuk a hasonló tagolással lejátszott, patkányok által generált természetes ultrahangok dermedést keltő hatásával.

Eredmények

1. Az egyszeri és többszöri sokkolásos, valamint a sokkolási környezethez társításos USV modellek beállítása, összehasonlítása és alkalmazása

1.1. A megfelelő sokkolási intenzitás és a törzsek közötti különbségek

- A sokkolási intenzitás és az USV mértéke közötti összefüggés nem lineáris:
1 és 6 áramütés esetén az áramerősség növelése harang alakú, míg 12 áramütés esetén telítődési inger-hatás görbét eredményezett. Az eredmények alapján a három modellhez a 6 ütés/0,6 mA-es sokkolást választottuk.
- Jelentős USV-szint különbségek figyelhetők meg egyes patkánytörzsek között:
A Hannover Wistar és Long Evans patkányok vokalizációja hasonló mértékű volt. Ehhez képest a Lister Hooded patkányok többet, míg az SPRD patkányok jóval kevesebbet vokalizáltak, mint a többi törzs, emiatt ez utóbbi törzs USV vizsgálatokra nem ideális. Bár a Lister Hooded patkányok erősen szorongásos fenotípust mutattak, ezek az állatok jóval drágábban beszerezhetőek, ezért a vizsgálataink elvégzéséhez a Hannover Wistar törzset

választottuk Különböző beszállítótól származó Hannover Wistar csoportok között nem találtunk különbséget. A kísérleteikben a Harlan-tól beszerzett állatokat használtunk.

1.2. Tesztprotokollok összehasonlítása

- Az SSRI-k hatása jelentős mértékben különbözik az elősokkolás nélküli, többször sokkolt, és környezethez kondicionált teszt protokollban:

Ellentétben a benzodiazepin alprazolámmal, amely vegyület mindhárom protokollban hasonló hatékonysággal gátolta az USV-t, az elősokkolás nélküli protokollban az SSRI-k hatástalanok voltak, a többször sokkolt beállításban részleges hatást mutattak, míg a környezethez társított sokkolás beállításban teljes mértékben gátolták az USV-t.

- A három teszt protokoll tulajdonképpen három különböző szorongásmodellnek tekinthető:

Az eredmények alapján úgy tűnik, hogy a három teszt protokollban az USV más szorongási állapotokat tükröz, amire egy adott típusú szorongásoldó anyag eltérő mértékben hathat.

1.3. A szűrésre legalkalmasabb tesztprotokoll kiválasztása és alkalmazása

- A három modell közül a többszöri sokkolásos elrendezést találtuk a legalkalmasabbnak szűrő módszernek:

A többszöri sokkolásos elrendezésben minden referens anyag szignifikáns hatást mutatott, és a módszer mérési kapacitása megfelelő tesztelési sebességet biztosít. Nagy előnye, hogy a kísérletbe bevont állatok többször is használhatóak tesztelésre, ami mind költséghatékonysági mind állatvédelmi szempontból kedvező.

- A többszöri sokkolásos modellben korábban még nem vizsgált 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A} és mGlu5 receptor antagonisták közül csak ez utóbbiak mutatnak jelentős szorongásoldó hatást:

Az mGluR₅ antagonisták MTEP és MPEP hatékonyan gátolták az USV-t. Az 5-HT_{2C} antagonisták SB-242084 csak minimális mértékű gátlást mutatott. Az 5-HT_{5A} antagonisták szorongás oldó hatása nem volt egyértelmű. Az A-843277 nem csökkentette az USV-t, míg az SB-699551 abban a dózis-tartományban volt hatékony, ahol már szedatív hatást is mutatott a nyílt aréna (open field) tesztben.

2. A CB₁ és mGlu₅ antagonizmus együttes hatásának USV modellekben

2.1. Felnőtt patkányok USV-jének fokozásán alapuló anxiogenitás modell

- Az újonnan beállított anxiogenitás modell alkalmas a CB₁ antagonisták szorongáskeltő hatásának kimutatására:

Sem a GABA_A receptor gátló pentiléntetrazol, sem a GABA_B receptor gátló SCH50911 nem fokozta az USV mértékét. A beállított modellben kizárólag a CB₁ antagonisták, a rimonabant és az ibipinabant mutatott szorongáskeltő hatást.

2.2. A sokkolási környezethez társított USV, mint memória modell

- Az újonnan beállított, USV alapú memória modell alkalmas a memória rontó anyagok hatásának kimutatására:

A modellben a NMDA receptor blokkoló MK-801 és az mGlu₅ receptor antagonista MTEP rontotta az akvizíciót. Várakozásainkkal ellentétben, a rimonabanttal nem sikerült szignifikáns memóriajavító hatást kimutatni, ez a vegyület enyhe rontó tendenciát mutatott.

2.3. Az MTEP és rimonabant együttes hatása

- Egy elhízás csökkentő CB₁ és mGlu₅ antagonista kettős hatású vegyület gyógyszerfejlesztése a várható mellékhatásprofil miatt kockázatos:

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a kombináció nem mentes a mellékhatásoktól. Bár az MTEP adása mellett a rimonabant szorongáskeltő hatása nem jelentkezett, azonban a két anyag együttes adagolása fokozott memóriaromláshoz vezetett.

3. 22-24 kHz-s ultrahanggal kiváltott mozdulatlaná dermedés szorongásmodellként történő alkalmazhatósága

- A szakaszosan lejátszott generált ultrahangokkal kiváltott dermedés mértéke megfelelően magas ahhoz, hogy annak gátlására szorongás modellt lehessen alapozni:

A szakaszosan lejátszott, mesterségesen generált 23 kHz-es ultrahangok által kiváltott mozdulatlaná dermedés időtartama magasabb volt, mint a folyamatosan lejátszott hangok esetében. Mesterségesen generált ultrahanggal erősebb mozdulatlaná dermedést lehetett kiváltani, mint a természetes USV visszajátszásával. A 23 kHz alatt vagy felett szakaszosan lejátszott generált hangok nem váltottak ki dermedést az állatokból.

Következtetések

Patkányok talpsokkal kiváltott USV-ján alapuló szorongás teszt többféle elrendezésben is kialakítható. A dolgozatban tárgyalt három protokollban, az egyszeri és a többszöri sokkolásos, valamint a sokkolási környezethez társított USV tesztben az akutan adagolt

SSRI-k, szemben az alprazolámmal, eltérő szorongásoldó karakterisztikát mutattak. Ennek megfelelően a három tesztprotokollt tulajdonképpen három különböző szorongásmodellnek lehet tekinteni, melyek más prediktív értékkel bírnak.

A három szorongás paradigma nem tekinthető betegség modellnek. Egyik sem egy adott szorongásos betegség fő tünetét modellezi, hanem mindegyik az adott kísérleti elrendezésben kialakított stressz helyzet indukálta fiziológiás szorongás választ mér. Az egyes szorongásos betegségek modellezéséhez sokkal kifinomultabb, és ennek megfelelően sokkal idő- és munkaigényesebb módszerek szükségesek. Ezzel szemben a három USV modellben az anyagok rövid idő alatt tesztelhetők, így a gyógyszerfejlesztés során szűrőtesztnak alkalmazhatóak. Előnyük, hogy a három modell kombinált alkalmazásával a tesztelt vegyületek jobban karakterizálhatóak, illetve lehetőség van a legmegfelelőbb modell kiválasztására egy adott vegyületcsoport szűréséhez.

A talpsokk kiváltotta USV modellek beállítása során a megfelelő sokkolási erősség megválasztása rendkívül fontos. Ezt célszerű kísérletes úton kell meghatározni. Ennek során figyelembe kell venni, hogy a sokkolás erőssége és a vokalizációk szintje közötti összefüggés nem feltétlenül lineáris.

A sokkolás erőssége mellett fontos a patkány törzs kiválasztása is, mivel jelentős USV szint különbségek figyelhetők meg közöttük azonos sokkolási intenzitás mellett. A vizsgált törzsek közül a Wistar patkányokat találtuk a legmegfelelőbbnek a kísérletekhez.

Hasonlóan más szorongás modellekhez, az anyagok tesztelése során figyelembe kell venni azok esetleges szedatív hatását, amit a talpsokk indukálta USV modellekben nehéz egyértelműen elkülöníteni a szorongásoldástól. Legcélszerűbb más, kifejezetten a szedációt mérő módszerek alkalmazásával meghatározni a szedatív dózis tartományt.

A szorongásoldás és szorongáskeltés tesztelése mellett, kialakítható olyan kísérleti elrendezés is, amelyben az anyagok memóriarontó mellékhatása is vizsgálható. A különböző modellek megfelelő kombinációjának alkalmazása lehetőséget nyújt összetett gyógyszerfejlesztési kérdések megválaszolására.

A 22-24 kHz-es ultrahanggal kiváltott dermedési reakció teszt ígéretes szorongás modellnek tűnik. Szemben más, stressz indukálta szorongásmodellekkel, ebben a paradigmában a szorongásos állapotot nem egy fizikailag kellemetlen külső behatás vagy ahhoz társított környezet vagy kulcs inger váltja ki, hanem a 22-24 kHz-es hangok természetes, negatív jelentéstartalma. A modell validálásához további kísérletek szükségesek.

Irodalomjegyzék

Sanchez C (1993) Effect of serotonergic drugs on footshock-induced ultrasonic vocalization in adult male rats. *Biochem Pharmacol* 4:269-277.

Tézisek alapjául szolgáló közlemények

Cikkek

Kassai F, Gyertyán I (2012) Shock priming enhances the efficacy of SSRIs in the foot shock-induced ultrasonic vocalization test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 36:128-135.

Kassai F, Schlumberger C, Kedves R, Pietraszek M, Jatzke C, Lendvai B, Gyertyán I, Danysz W (2012) Effect of 5-HT_{5A} antagonists in animal models of schizophrenia, anxiety and depression. *Behav Pharmacol* 23:397-406.

Varga B, **Kassai F**, Gyertyán I (2012) Interactions of CB₁ and mGlu₅ receptor antagonists in food intake, anxiety and memory models in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 103:425-430.

Poszter absztraktok

Kassai F, Gyertyán I (2007) Different inhibitory potency of anxiolytics on ultrasonic vocalization of rats elicited by multiple or single shocking. *Eur Neuropsychopharmacol* 17(4):S519-S520.

Gyertyán I, Sággy K, **Kassai F**, Szombathelyi Zs (2008). Anxiolytic-like activity in rat models of cariprazine (RGH-188), a dopamine D₃ receptor preferring antipsychotic agent with D₃/D₂ receptor partial agonist activity. *38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 15-19 November, 2008, Washington DC, USA*, Abstract 156.4

Kassai F, Gyertyán I (2011) Alternating ultrasound and silence increases the ultrasound induced freezing behavior in Wistar rats. *Behav Pharmacol* 22(e-Suppl A):e70–e71.

A tézis témájához nem kapcsolódó közlemények

Lendvai B, **Kassai F**, Szájli Á, Némethy Zs (2013) $\alpha 7$ Nicotinic acetylcholine receptors and their role in cognition. *Brain Res Bull* 93:86-96.