

KATECHOLAMIN RENDSZEREK ÉS PLASZTICITÁS

Lénárd László

az MTA levelező tagja, egyetemi tanár
Laszlo.Lenard@aok.pte.hu

Jandó Gábor

egyetemi adjunktus

Karádi Zoltán

egyetemi docens

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Élettani Intézet, MTA Idegélettani Kutatócsoport, Pécs

Az idegrendszeről alkotott korai elképzelés még egy mereven „huzalozott” rendszer képét tükrözte, de az elmúlt évtizedekben kiderült, hogy még a születés után is van neuronképződés. Az egyes központi idegrendszeri struktúrák neuronjainak morfológiai és funkcionális sajátosságai plasztikusan változnak az egyéni élet során, és lényegében a tanulás folyamatai is ezekkel a plasztikus változásokkal magyarázhatók. Nemcsak az nyert igazolást, hogy az élet során és különösen öregkorban a neuronok száma csökken, hanem kimutatták, hogy a *senescen-umban* a kérgi sejtek dendrittüskéinek száma és a dendritek hossza is csökken, ami nyilván azt jelenti, hogy ekkor mind a lokális, mind a kiterjedt neuronális hálózatok funkciója is megváltozik. Magatartási, etológiai és elektrofiziológiai vizsgálatok alapján tudjuk, hogy a fejlődő idegrendszerben kritikus érési periódusok határozhatók meg, amikor is egy adott ingerkontextusnak kell érnie a szervezetet ahhoz, hogy a megfelelő „normális” működés kifejlődjék. Bár az idegrendszeri regeneráció és plaszticitás az életkor előrehaladtával beszűkül, számos állatkísérletes adat

és az emberi patológiás eseményeket követő, hosszú távú vizsgálat igazolta, hogy felnőttkorban, sőt öregkorban is lehetséges a morfológiai és funkcionális átstrukturálódás, a neuronális hálózatok bizonyos fokú regenerációja. Ami az állatkísérleteket illeti, a fenti kérdéskörben jelentős előrehaladást eredményezett a foetális idegsejtek felnőtt patkányok agyába történő transzplantációjának vizsgálata (Bjorklund et al., 1983; Dunnett et al., 1983), mert reményt nyújtott arra, hogy bizonyos, idős korban gyakrabban jelentkező betegség gyógyítását ily módon is megkíséreljük. Az emberi parkinsonizmus bizonyos formáiban számos országban – köztük Magyarországon is – történt arra próbálkozás, hogy autotranszplantációval (saját mellékvesevelő-sejtekkel), illetve heterotranszplantációval (humán foetális dopamin termelő sejtekkel) gyógyítsanak Parkinson-kóros betegeket. Sajnos több esetben, a transzplantáció után különböző súlyosságú *dyskinesia* jelentkezett, illetve immun-suppresszív kezelésre volt szükség (Bjorklund et al., 2003; Roybon et al., 2004). Bár a kudarcok mellett látványos eredménye-

ket is elértek, az eljárás nem vált általánossá. Etikai megfontolások, a megfelelő beteganyag kiválasztása, a transzplantált neuronok mennyisége és a degenerált agyterületek nagysága közti aránytalanság, s annak felismerése, hogy a fenti betegségcsoportban más transzmitterek funkciózavarai is megtalálhatók, mind szerepet játszottak ebben, s nyilvánvalóan további neurokémiai és elektrofiziológiai állatkísérletek elvégzésére ösztönözték a kutatókat.

Fluoreszcens és immunhisztológiai eljárások bevezetésével igazolták, hogy az emlős-agyban dopamint termelő idegsejtek hosszú pályás dopaminergias rendszereket alkotnak (Bjorklund et al., 1971). Korábban úgy gondolták, hogy a *substantia nigra pars compacta*-ból eredő *nigrostriatalis* dopaminrendszer degenerációja okozza a Parkinson-kór tüneteit, míg a *ventrális tegmentumból* kiinduló mezolimbikus-mezokortikális dopaminrendszer működésének vizsgálatára kevesebb figyelem irányult. Mára világossá vált, hogy ez utóbbi aszcendáló pályarendszer nemcsak a limbikus rendszer egészét és az agykéreg szinte teljes területét idegzi be, hanem az is, hogy alapvető szerepet játszik a testsúlyszabályozás, a motiváció, a tanulás, a megerősítés, a memória, az érzelmi élet és a kognitív folyamatok szabályozásában is (Hajnal et al., 1997; Hoebel et al., 1983; Karádi et al., 1992, 1995; Lénárd – Hahn, 1982; Lénárd et al., 1982, 1986, 1995). Az élet során azonban ezek a dopaminergias rendszerek jelentős „öregedési folyamatokon” esnek át, és kimutatható az eredő neuronok számának csökkenése, valamint az „öregedési pigment” mennyiségének növekedése. Valójában nemcsak a dopaminergias rendszerek, hanem az egész agyvelő rendkívül érzékeny és sérülékeny az oxidatív stressz folyamataira, mivel itt fokozott oxidatív metabolizmus és autooxidációs folyamatok zajlanak, magas a telítetlen zsírsavak mennyisége, és relatíve alacsony bizonyos enzimek (szuperoxid

dizmutáz, kataláz és glutathion peroxidáz) koncentrációja. Súlyosítja a helyzetet, hogy a bazális ganglionokban (*substantia nigra*, *striatum*, *nucleus ruber*) magas a vastartalom, ami elősegíti a hidroxilgyök-képződést, és alumíniumionokkal együtt a vasionok szinergeta hatást fejtenek ki: szabad gyökök képződnek, nő a lipid peroxid mennyisége, és fokozódik a liposzóma-peroxidáció.

A katecholaminok csoportjába tartozó, és a neuronokban képződő dopamin a posztzinaptikus receptorokhoz kötődve neurotranszmitterként vesz részt a jelátviteli folyamatokban. A dopamin aminosavakból, fenilalaninból vagy tirozínból képződik. A szintézis lépései a következők: fenilalanin → tirozín → DOPA → dopamin → noradrenalin → adrenalin. Az egyes átalakulásokhoz lépésenként mindössze egyetlen enzimre van szükség. Tirozín-hidroxiláz kell a DOPA képződéséhez, és DOPA-dekarboxiláz szükséges ahhoz, hogy a dopamin kialakuljon. Nyilvánvaló, hogy a dopaminergias rendszerek számára a tirozín-hidroxiláz mellett a kulcsenzim a DOPA-dekarboxiláz. Ha ennek a mennyisége kevés, a DOPA felszaporodik, s mivel a DOPA katabolizmusa során indol derivátumok keletkeznek, ezek mennyisége is növekszik. Többszörösen igazolást nyert, hogy az öregedés során a DOPA katabolizmusa fokozódik, és a képződő indol derivátumok közül a dopachrom mellett a kialakuló 6-hidroxidopa, illetve 6-hidroxidopamin különösen veszélyes, mivel a katecholaminergias rendszerek degenerációját okozzák. Ugyanis a 6-hidroxidopa és a 6-hidroxidopamin autooxidációja révén szabad gyökök és hidrogénperoxid keletkezik. A képződött szabad gyökök és hidrogénperoxid hatására most már maga a DOPA és a dopamin is oxidálódik, quinonok képződnek irreverzibilis fehérjekötéseket eredményezve. Másrészt a dopamin oxidatív produktumaiból „öregedési pigment”, neuro-melanin polimerizálódik. Kimutatható, hogy

a neuromelanin mint intraneuronális depozitum mennyisége lineárisan nő az életkorral, amint azt tünetmentes egyének *post mortem* vizsgálatai is tanúsítják. Agyszöveti morfológiai vizsgálatokkal igazolták, hogy nyolcvanéveseknél kétszer annyi pigment rakódik le a substantia nigrában, mint a negyvenéveseknél. Bár valószínű, hogy a neuromelanin-képződés és lerakódás a dopaminergias neuronok sikeres „védekező mechanizmusának” az eredménye a szabad gyökök és a quinonok képződésével szemben, de az is nyilvánvaló, hogy az életkor előrehaladtával megfigyelhető fokozott pigmentlerakódás egyben a dopaminergias rendszerek funkcionális leépülését is jelzi (Knoll, 1992). Egyértelmű tehát, hogy az egyéni élet során, az oxidatív stressznek kitett idegrendszerben degeneratív leépülési folyamatok zajlanak, és ezek a folyamatok nagyban hozzájárulnak ahhoz, hogy az emberek nem érik meg azt a 115-130 éves életkort, ami a feltételezett normális emberi életkor felső határa. Sőt, az emberi életkor előrehaladtával jelentősen nő a parkinsonizmusban szenvedők száma. Nyilvánvaló, hogy az esetek többségében a parkinsonizmust nemcsak a nigrostriális dopaminrendszer, hanem a dopaminergias rendszerek általános rendszerbetegségeként kell értelmeznünk (Karádi et al., 1990).

Az oxidatív stressznek kitett idegrendszerben képződő 6-hidroxidopát és 6-hidroxidopamin mesterségesen előállítva mint neurotoxinokat forgalmazzák, s kísérletes használatuk jelentősen hozzájárult ahhoz, hogy az agyi katecholaminergias rendszerek működését jobban megismerjük. Korábbi kísérleteinkben kimutattuk, hogy patkányokon a nigrostriális dopaminrendszer különböző területeinek 6-hidroxidopaminnal végzett léziói súlyos, az emberi Parkinson-kórra emlékeztető motoros zavarokhoz, valamint afágia és adipszia megjelenéséhez vezetnek (Lénárd 1977). Ha a lézió nemcsak a nigrostriális, hanem a vele részben együtt haladó

mezolimbikus dopaminrendszert is érintette, a fenti tünetek mellett súlyos tanulási zavarok és az ún. „szenzoros neglekt” (Marshall et al., 1971) tünetegyüttes jelentkezett (Lénárd et al., 1982). Ilyenkor a patkányok egyoldali lézió esetén nem reagáltak a lézióhoz képest kontralaterálisan alkalmazott szenzoros ingerekre. A mezolimbikus dopaminrendszer funkcionális jelentőségét a tanulás mechanizmusaiiban elektrofiziológiai módszerekkel is sikerült igazolnunk (Lénárd et al., 1986; Karádi et al., 1992). Rhesusmajmon *multibarrel* mikroelektroforetikus technikával kimutattuk, hogy a laterális hipotalamuszban dopaminérzékeny neuronok találhatóak, s e neuronok jellegzetes aktivitásváltozásokat produkálnak feltételes válaszok elsajátítása során. Feltételes fényinger hatására az idegsejtek aktivitása fokozódik, dopamin antagonistá spiperon adásakor vagy kioltás során ez az aktivitásfokozódás elmarad. Ezen idegsejtek a mezolimbikus dopaminrendszer eredő területének (ventrális tegmentális area) elektromos ingerlésekor monoszínaptikus választ produkáltak, igazolva, hogy a laterális hipotalamikus dopaminérzékeny neuronokat a mezolimbikus rendszer aktiválta (Lénárd et al., 1986). Hasonló, a percepció és tanulási folyamatok alatt plasztikus működésváltozásokat mutató dopaminérzékeny sejteket számos más, a mezolimbikus dopaminrendszer által innervált agyterületen is (amygdala, ventrális pallidum, a globus pallidus ventromediális része, orbitofrontális kéreg) sikerült kimutatnunk patkányon és majmonon is (Karádi et al., 1995; Lénárd et al., 1995; Nakano et al., 1987).

Az a kérdés azonban megválaszolatlan maradt, hogy magának a mezolimbikus dopaminrendszernek a körülírt szelektív neurokémiai léziói okoznak-e szenzoros neglektet és tanulási zavarokat. Az amygdala centrális és bazolaterális területei kizárólag a mezolimbikus dopaminrendszerből kapnak projekciót, a nigrostriális rendszerből nem, és itt

dopaminergiás sejtek sem találhatók. Patkányokon végzett kísérleteink eredményei azt mutatták, hogy az amygdala centrális vagy bazolaterális részének egyoldali, szelektív, csak a dopaminergiás rendszert érintő léziói után a kontralaterálisan alkalmazott különböző vizuális és szomesztéziás ingerekre az állatok nem reagáltak, illetve a válaszok latenciája jelentősen megnyúlt az ipszilaterálisan kiváltott válaszokhoz képest. Motoros zavart, izomtónusbeli eltéréseket nem észleltünk egyetlen állatnál sem, és a szenzoros neglect tünetei az álműtött kontrollállatokon sem jelentkeztek. Több kísérletsorozatunk eredményeit elemezve az is igazolást nyert, hogy a mezolimbikus dopaminrendszer amygdalába érkező projekciójának szelektív léziói után mind az averzív, mind a pozitív megerősítéses tanulás zavart szenved.

A fenti állatkísérletes adatokból nyilvánvaló, hogy a nigrostriális dopaminrendszer eredésének körülírt léziója elsősorban motoros zavarokat, míg a mezolimbikus dopaminrendszer hasonló léziói perceptív, tanulási és memóriazavarokat okoznak. Ha az öregkori parkinsonizmus általános dopaminrendszer-betegség, mindkét típusú tünetcsoportnak jelentkeznie kell e kórfarmában. Valóban, viszonylag nagyszámú és idős beteganyagon neurológiai vizsgálatokkal, valamint perceptív és kognitív tesztek segítségével sikerült igazolnunk (Karádi et al., 1990), hogy parkinsonizmusban a motoros tünetek mellett az észlelésnek és a szenzoros információk feldolgozásának változatos, igen összetett defektusai figyelhetők meg. Vizuális és kinesztetikus-poszturális észlelési zavarok, a perszonális és extraperszonális térbeli tájékozódás zavarai mellett a Parkinson-szindrómás betegek a kontrollokénál gyengébb teljesítményt nyújtottak vizuális diszkriminációs feladat és hangingerre kondicionált tapintási diszkrimináció során is.

Amint arra már korábban utaltunk, foetális dopaminsejteket tartalmazó agyszövet

felőtt állatok agyába történő transzplantációjával bizonyos restitúció érhető el. Azt is kimutatták, hogy újszülött patkányok mellékvesevelő-sejtjeit (melyek elsősorban noradrenalin és adrenalin termelnek) felőtt állatok *caudatumába* transzplantálva, a túlélő sejtek transzmutálódnak, és dopamint termelő neuronokká válnak (Nishino et al., 1988). Ezért próbálkoztak Parkinson-kóros betegek saját mellékvesevelő-sejtek transzplantációjával is, és mivel ez autotranszplantáció, ilyenkor immunológiai problémákkal sem kell számolni. Fluoreszcens és immunhisztológiai eljárásokkal, valamint dopaminszintmérések alapján többszörösen igazolást nyert, hogy a foetális dopaminergiás sejtek különösen alkalmasak a túlélésre transzplantációt követően (Björklund et al., 1983; Freund et al., 1985). Így igazolták azt is, hogy a nigrostriális dopaminrendszer lézióját követő tünetek foetális agyszövet transzplantációjával enyhíthetők (Dunnett et al., 1983). Saját kísérleteinkben azt vizsgáltunk, hogy a mezolimbikus dopaminrendszer amygdalában lévő végződéseinek léziói után kialakuló szenzoros neglect tünetei javulnak-e foetális agyszövet transzplantációját követően. A kísérleteket „idősödő”, húsz hónapos hím CFY patkányokon végeztük el (ez a CFY törzs esetében mintegy hatvanöt éves emberi életkornak felel meg) annak eldöntésére, hogy ebben az életkorban hatásos-e a transzplantáció. Az egyoldali 6-hidroxidopamin kezelés után kontralaterális szenzoros neglectet produkáló állatokon dopaminergiás sejteket tartalmazó agyszövet-szuszpenziót injektáltunk a lézió területére. A transzplantációt 13-15 napos foetuszokból nyert agyszövet-szuszpenzióval végeztük a megfelelő előkezelés, sejszámolás és viabilitás-vizsgálat után (Björklund et al., 1983). A szuszpendált sejtek elkülönített részét fluoreszcens hisztokémiai módszerekkel is tanulmányoztuk. A transzplantált állatokon a szenzoros neglect tünetei fokozatosan

csökkentek, a negyedik-ötödik héttől fokozatos javulás mutatkozott. Négy hónappal a transzplantáció után a különböző modalitású ingerekre adott kontralaterális válaszok latenciái jelentősen csökkentek, mintegy 80-85%-os gyógyulás mutatkozott. Ez jelentősen jobb teljesítmény volt, mint amit a nem transzplantált állatokon megfigyeltünk.

Felmerül, hogy a foetális dopaminsejtek transzplantációja pusztán „szubsztitúciós terápia”, tehát csak a hiányzó kémiai anyag, a dopamin pótlásáról van szó, amit a túlélő sejtek termelnek. A másik lehetőség az, hogy a transzplantált sejtek kifejlődő nyulványaik segítségével részt vesznek a reorganizációban, a lokális idegi hálózat aktív részévé válnak, több-kevesebb sikerrel. Fluoreszcens és immunhisztológiai vizsgálatokból tudjuk, hogy a transzplantált foetális sejtek megtapadnak, nyulványokat növesztenek, és e nyulványok bizonyos idő eltelté után „belenőnek” az ép agyszövetbe, innerválják a fogadó (ép) agyterületet is. A magatartási adatok mellett ezek a tények is a bizonyos fokú funkcionális reorganizáció mellett szólnak. Ha ez igaz, akkor a reorganizálódott idegi hálózat részeként, a transzplantált sejtek membránján különböző receptoroknak kell kifejeződniük, hogy a korábban transzplantált és most már „beépült” sejtek fogadni tudják más idegsejtek felől az információt. Az amygdalában végzett elektrofiziológiai kísérleteinkben sikertült elvezetni a transzplantált agyterületen lévő sejtek elektromos aktivitását, és néhány esetben, különböző transzmitterek (acetilkolin, glutamát, GABA, szerotonin) mikroelektroforetikus alkalmazásakor aktivitásfokozódást, illetve gátlást regisztráltunk. Ez is arra utal, hogy a katecholaminergiás sejtek hallatlan plasztikus képességekkel rendelkeznek, és a transzplantációt funkcionális reorganizáció követi.

Az idegrendszeri plaszticitás és az idegsejtek átültetésének kérdéskörével

kapcsolatban sejtenyészetekben, megbízható sejtvonalak előállításával és az őssejtek pluripotens tulajdonságainak felismerésével új dimenziók nyíltak meg a kutatásokban. Molekuláris biológiai és genetikai módszerekkel ma már lehetséges például tirozin-hidroxiláz-produkáló sejtvonalat előállítani. Foetális *mesencephalikus* idegi őssejtek izolálhatók, tenyészthetők, és belőlük dopaminergiás sejtvonalak alakíthatók ki (Storch, 2004). Differenciálatlan egérembrío őssejtek transzplantációja a patkány *striatum*ban differenciált dopaminsejtek kialakulását eredményezi, és csökkenti a dopaminergiás lézió utáni tüneteket forgási tesztben (Bjorklund et al., 2002; Nakano et al., 2004). Szövettanilag igazolták, hogy az ilyen dopaminergiás sejtek nyulványokat növesztenek a striatumban (Deacon, 1998). Az idegi eredetű progenitor sejtek dopaminergiás típusúvá válását különböző neurális és gliaeredetű neurotrop faktorok, valamint citokinek (elsősorban interleukin 1- β) fokozzák (Riaz 2004; Potter, 1999; Roybon 2004). Nagyon érdekes, hogy a mesencephalikus őssejtek patkányok dopamin-depletált striatumába injektálva sokkal inkább alakulnak át dopaminintermelő sejtékké, mint intakt striatumban (Nishino et al., 2000). Ez azt jelentheti, hogy a fogadó idegszövetben is kell valamilyen neurokémiai változásnak történnie ahhoz, hogy a differenciálódás létrejöjjön: a megváltozott neurokémiai környezetben éppen olyan sejt alakul ki, mint amilyen hiányzik. Az új molekuláris biológiai technikáknak szinte nincs határuk: adenovírus vektor segítségével, humán tirozin-hidroxiláz gén transzdukciójával DOPA-szekretáló asztrocitákat állítottak elő, majd a sejtuszuspenziót hemiparkinson patkánymodellben a striumba injektálták – igaz, csak kismértékű és átmeneti eredménnyel (Hida et al., 1999). Mindazonáltal az emberi Parkinson-kór sejttanszplantációval történő gyógyítása messze nem

megoldott. Az embrionális őssejtek ugyan kiváló proliferációs képességekkel rendelkeznek és jól differenciálódnak, de belőlük teratómák alakulhatnak ki. Az embrionális idegi progenitor sejtek hasonlóan jó képességekkel rendelkeznek, de mindkét típusú sejtforma esetén az etikai kérdések mellett immunológiai problémákkal is számolni kell. Ezért inkább a felnőtt csontvelőből származó őssejtek autotranszplantációja kerülhet előtérbe, de a felnőttből származó őssejtek proliferációs képességeiről, dopaminergiás sejtekké való

differenciálódásáról viszonylag keveset tudunk (Roybon et al., 2004). Ugyanakkor a dopaminergiás sejtekkel és pályarendszerekkel kapcsolatos eddigi alap kutatások eredményei igen nagy mértékben járultak hozzá az idegrendszer működésének és az idegrendszeri plaszticitás mechanizmusainak jobb megértéséhez.

A cikkben ismertetett saját kísérleteket a Magyar Tudományos Akadémia, az OTKA és az ETT támogatta.

IRODALOM

- Bjorklund, Anders – Falck, B. – Stenevi, U. (1971): Classification of Monoamine Neurons in the Rat Mesencephalon: Distribution of New Monoamine Neurone System. *Brain Research*, **32**, 269-285
- Bjorklund, Anders – Stenevi, U. – Schmidt, R. H. – Dunnett, S. B. – Gage, F. H. (1983): Intracerebral Grafting of Neuronal Cell Suspension. I. Introduction and General Methods of Preparation. *Acta Physiologica Scandinavica Supplement*, **522**, 1-7
- Bjorklund, Anders – Dunnett, S. B. – Brundin, P. – Stoessl, A. J. – Freed, C. R. – Breeze, R. E. – Levivier, M. – Peshchanski, M. – Studer, L. – Baker, R. (2003): Neural Transplantation For the Treatment of Parkinson's Disease. *The Lancet Neurology*, **2**, 437-445
- Bjorklund, Lars M. – Sánchez-Pernaute, R. – Chung, S. M. – Andersson, T. – Chen I. Y. C. – Mcnaught, K. S. – Brownell, A. L. – Jenkins, B. G. – Wahlestedt, C. – Kim, K. S. – Isaacson, O. (2002): Embryonic Stem Cells Develop into Functional Dopaminergic Neurons After Transplantation in a Parkinson Rat Model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, **99**, 2344-2349
- Deacon, Terrence – Dinsmore, J. – Constantini, L. C. – Ratliff, J. and Isaacson, O. (1998): Blastula-Stage Stem Cells Can Differentiate into Dopaminergic and Serotonergic Neurons After Transplantation. *Experimental Neurology*, **149**, 28-41
- Dunnett, Steve B. – Bjorklund, A. – Schmidt, R. H. – Stenevi, U. – Iversen, S. D. (1983): Behavioural Recovery in Rats with Unilateral 6-OHDA Lesions Following Implantation of Nigral Cell Suspensions in Different Brain Sites. *Acta Physiologica Scandinavica Supplement*, **522**, 39-47
- Freund Tamás F. – Bolam, J. P. – Bjorklund, A. – Stenevi, U. – Dunnett, S. B. – Powell, J. F. – Smith, A. D. (1985): Efferent Synaptic Connections of Grafted Dopaminergic-Neurons Reinnervating the Host Neostriatum: A Tyrosine-Hydroxylase Immunocytochemical Study. *The Journal of Neuroscience*, **5**, 603-616
- Hajnal András – Mark, G. – Rada, P. – Lénárd L. – Hoebel, B. G. (1997): Norepinephrine Microinjections into the Hypothalamic Paraventricular Nucleus Increase Extracellular Dopamine and Decrease Acetylcholine in the Nucleus Accumbens: Relevance to Feeding Behavior. *Journal of Neurochemistry*, **68**, 667-674
- Hida, Hideki – Hashimoto, M. – Fujimoto, I. – Nakajima, K. – Shimano, Y. – Nagatsu, T. – Mikoshiba, K. – Nishino, H. (1999): Dopa-Producing Astrocytes Generated by Adenoviral Transduction of Human Tyrosine Hydroxylase Gene: In Vitro Study and Transplantation to Hemiparkinsonian Model Rats. *Neuroscience Research*, **35**, 101-112
- Hoebel, Bartley G. – Monaco, A. P. – Hernandez, L. – Stanley, B. G. – Aulisi, E. F. – Lénárd, L. (1983): Self-Injection of Amphetamine Directly into the Brain. *Psychopharmacology*, **81**, 158-164
- Karádi Zoltán – Lénárd L. – Hahn Z. – Szabó I. (1990): Észlelési és diszkriminációs tanulási zavarok Parkinson szindrómában. *Ideggyógyászati Szemle*, **43**, 11-27
- Karádi Zoltán – Oomura, Y. – Nishino, H. – Scott, T. R. – Lénárd L. – Aou, S. (1992): Responses of Lateral Hypothalamic Glucose-Sensitive and Glucose-Insensitive Neurons to Chemical Stimuli in Behaving Rhesus Monkeys. *Journal of Neurophysiology*, **67**, 389-400
- Karádi Zoltán – Faludi B. – Vida I. – Csúrkó A. – Niedetzky Cs. – Sándor P. – Lénárd L. – Nishino, H. (1995): Glucose-Sensitive Neurons of the Globus Pallidus: II. Complex Functional Attributes. *Brain Research Bulletin*, **37**, 157-162
- Knoll József (1992): Pharmacological Basis of the Therapeutic Effect of (-)Deprenyl in Age-Related Neurological Diseases. *Medicinal Research Reviews*, **12**, 505-524
- Lénárd László (1977): Sex-Dependent Body Weight Loss After Bilateral 6-Hydroxydopamine Injection Into the Globus Pallidus. *Brain Research*, **128**, 559-568
- Lénárd László – Hahn, Zoltán (1982a): Amygdalar Noradre-

- nergic and Dopaminergic Mechanisms in the Regulation of Hunger and Thirst-Motivated Behavior. *Brain Research*. **233**, 115-132
- Lénárd László – Szabó I. – Karádi Z. – Hahn Z. (1982b): Pallidal Mechanisms and Feeding Behavior. In: Ádám György – Mészáros I. – Bányai É. (eds.): *Advances in Physiological Sciences. Proceedings of the 28th International Congress of Physiological Sciences, Budapest, 1980. Vol. 17. Brain and Behaviour*. Pergamon Press – Akadémiai, Elmsford, NY – Budapest, 331-341
- Lénárd László – Oomura, Y. – Nishino, H. – Aou, S. – Nakano, Y. and Yamamoto, Y. (1986): Activity in Monkey Lateral Hypothalamus During Operant Feeding. Modulation by Catecholamines and Opiate. In: Oomura, Yutaka (ed.) *Emotions: Neuronal and Chemical Control*. Karger A. G. – Tokyo–Basel, 45-53
- Lénárd László – Karádi, Z. – Faludi, B. – Czurkó, A. – Niedetzky Cs. – Vida I. – Nishino, H. (1995): Glucose-Sensitive Neurons of the Globus Pallidus: I. Neurochemical Characteristics. *Brain Research Bulletin*. **37**, 149-155
- Marshall, J. F. – Turner, B. H. – Teitelbaum, Ph. (1971): Sensory Neglect Produced by Lateral Hypothalamic Damage. *Science*. **174**, 523-525
- Nakano, Y. – Lénárd, L. – Oomura, Y. – Nishino, H. – Aou, S. – Yamamoto, T. (1987): Functional Involvement of Catecholamines in Reward-Related Neuronal Activity of Monkey Amygdala. *Journal of Neurophysiology*. **57**, 72-91
- Nakano, Y. – Hirko, A. C. – Smith, A. D. – Oka, M. – Dawson, R. – Peris, J. – Terada, N. – Meyer, E.M. (2004): Presynaptic Dopaminergic Properties of Differentiated Mouse Embryonic Stem Cells. *Neurochemistry International*. **45**, 1067-1073
- Nishino, Hitoo – Ono, T. M. – Shibata, R. – Kawamata, S. – Watanabe, H. – Shiosaka, S. – Tohyama, M. – Karádi Z. (1988): Adrenal Medullary Cells Transmute into Dopaminergic Neurons in Dopamine-Depleted Rat Caudate and Ameliorate Motor Disturbances. *Brain Research*. **445**, 325-337
- Nishino, Hitoo – Hida, H. – Takei, N. – Kumazaki, M. – Nakajima, K. – Baba, H. (2000): Mesencephalic Neural Stem (Progenitor) Cells Develop to Dopaminergic Neurons More Strongly in Dopamine-Depleted Striatum Than in Intact Striatum. *Experimental Neurology*. **164**, 209-214
- Potter, Elizabeth D. – Ling, Z. D. – Carvey, P. M. (1999): Cytokine-Induced Conversion of Mesencephalic-Derived Progenitor Cells Into Dopamine Neurons. *Cell and Tissue Research*. **296**, 235-246.
- Riaz, Samina S. – Theofilopoulos, S. – Jauniaux, E. – Stem, G. M. – Bradford, H. F. (2004): The Differentiation Potential of Human Foetal Neuronal Progenitor Cells in Vitro. *Developmental Brain Research*. **153**, 39-51
- Roybon, Laurent – Christophersen, N. S. – Brundin, P. – Li, J. Y. (2004): Stem Cells Therapy for Parkinson's Disease: Where Do We Stand? *Cell and Tissue Research*. **318**, 261-273
- Storch, Alexander – Sabolek, M. – Milosevic, J. – Schwarz, S. C. – Schwarz, J. (2004): Mid-Brain Derived Neural Stem Cells: From Basic Science To Therapeutic Approaches. *Cell and Tissue Research*. **318**, 15-22

