

Telegdy Gyula
az MTA rendes tagja

Tanulás és memória neurohumorális szabályozása

Elhangzott 1995. december 13-án

A neurobiológia az elmúlt évtizedekben hihetetlen fejlődésen ment keresztül. Köszönhető ez annak is, hogy a különböző országokban ezt a programot nemzeti programnak hirdették meg. Így az Amerikai Egyesült Államok ezt az évtizedet Az Agy Évtizedének deklarálta, amelyhez Magyarország is csatlakozott.

Az elmúlt évtized eredményeiből csak néhányat szabadjon kiemelni. Erre a periódusra esik az a felismerés, hogy a klasszikus transzmittereken túlmenően jó néhány kis molekulájú vegyület szerepel mint ingerületátvivő. Erre a periódusra esik a most már százat is megközelítő kis molekulájú peptidek jó részének, a neuropeptideknek izolálása a központi idegrendszerből. Ezek lokalizációjának feltérképezése a különböző idegrendszeri struktúrákban. Ezekhez az eredményekhez tartozik a transzmitterek receptorainak izolálása, karakterizálása, a különböző receptor-altípusok felismerése, a sejten belüli szignalizáció mechanizmusának részletei stb. Ezeket azért emeltem ki, mert munkánk során ezekkel a problémákkal kerültünk kapcsolatba.

Pontosan 20 évvel ezelőtt Szegedre kerülve, magammal víve azokat a gondolatokat, amelyek Pécsen a Lissák Kálmán által vezetett Élettani Intézetben akkor még Endröczy Elemér munkacsoportjában elsajátítottam, egy olyan új problémakör elindítására nyílt lehetőségem, amelynek igazából Szegeden nem voltak hagyományai.

Az itteni erős endokrinkutatási irányzat elsősorban a probléma felvetésében is az endokrinmegközelítést sugallta, nevezetesen, hogy a hormonok

milyen módon befolyásolják az idegrendszer működését. Az anyagi lehetőségek, az intézet akkori felszerelése nem tették lehetővé, hogy költséges biokémiai irányba fejlesszem a meginduló kutatást, de a Pécsről magammal hozott magatartási módszertani ismeretek és azok kevésbé költséges volta meghatározta kutatási lehetőségeinket. Így kerültem kapcsolatba azzal a problémakörrel, hogy a hormonok közül is elsősorban a peptidhormonok idegrendszeri hatásaival foglalkozzunk. Időközben vagy inkább menetközben derült ki, hogy ezek közül jó néhány a központi idegrendszerben nemcsak előfordul, hanem ott is szintetizálódik. Az is nyilvánvalóvá vált, hogy ezek idegrendszeri hatása várhatóan különbözik a már megismert perifériás hatásoktól.

A kérdés az volt tehát, hogy ezek a neuropeptidek milyen szerepet játszanak az idegrendszer működésében. A repertoár meglehetősen széles volt, hiszen a klasszikus feltételes reflexes mechanizmusok tanulmányozásán kívül foglalkoztunk ezen neuropeptideknek a táplálékfelvételre kifejtett hatásával, az alkohol és a kábítószeres toleranciájának és függőségének kiépülésében, ill. azok befolyásolásában betöltött szerepével, a lokomócióban, a fájdalomküszöb meghatározásában, az egyes neurotranszmitterek anyagcseréjére kifejtett hatásokban, a neuroendokrin rendszer különböző aspektusaira való hatásban, mint a stresszmechanizmusban, a szorongás- és félelmi reakciókban stb.

Ebből a munkából, amelyből az elmúlt két évtizedben több száz közleményünk született, és tucatnál több minősítés készült el, szabad legyen kiemelni egy kis részt, amely a tanulás és memória neurohumorális szabályozása kérdéseivel foglalkozik, mint azt székfoglalóm címe is jelzi.

Az agy alapvető adaptatív sajátossága, hogy nemcsak képes a külvilág ingereit, felfogni, azt transzformálni, hanem egyben elraktározni is. Azok a nemzetközi próbálkozások, amelyek azt kísérelték meg megoldani, hogy melyik vagy melyek azok az agyterületek, amelyeknek a tanulás- és memóriefolyamatokban kizárólagos szerepük lenne, sikertelennek bizonyultak. Ugyancsak sikertelenek voltak azok a próbálkozások is, amelyek egy meghatározott anyagban – fehérjében – vélték felfedezni azt a szubsztrátumot, engrammát, amelyben a memória raktározódik.

Mi a jelenlegi helyzet? Nem kívánok a különböző tanulási teóriákba bonyolódni. Inkább talán leegyszerűsítve a jelenlegi álláspontokat összegezni, természetesen kiválasztva a sok elképzelés közül azokat, amelyek számomra is legelfogadhatóbbnak tűnnek.

Az agyba kerülő információ nem egy kizárólagos agyterületben rögzül, hanem egy neuronális hálózatot aktivál, amely természetesen más és más neuronláncolatot reprezentál a tanulási folyamattól függően. Ezért tanulásról

általában beszélni nagyon nehéz, mert más a tanulás mechanizmusa egy félelemre felépített, mint egy jutalmazó típusú tanuláshoz. Még az azonos tanulási szituációban is változik a tanulás eredményeképpen létrejött memória-rögzülés a beható inger erőssége szerint. Közismert, hogy egy telefonszám meghallása, ha azt nem ismétljük rövid időn belül, kioltódik, elfelejtjük (rövid idejű memória). Ugyanakkor egy nagy emocionális töltéssel rendelkező esemény, pl. egy haláleset egyszerű átélése, egész életre tartó emléknymot hagy. Ahhoz, hogy egy folyamat rögzüljön, a beható ingernek ismétlődnie kell. Az ismétlődések hatására a neuronális kapcsolatok száma gyarapodik, és ez az, ami megteremti a hosszan tartó memóriát. Repetitio est mater studiorum – mondták a régi bölcselők. Erről próbáljuk nap mint nap oktatásunk kapcsán hallgatóinkat meggyőzni. Ha ez nem sikerül, akkor jön a kényszer-repetíció, egy megismételt vizsga formájában. Az is közismert, hogy olyan ingernek, amelynek nincs vagy gyenge az emocionális töltése, hatása nagyon nehezen rögzül. Mint oktatóknak azzal is szembe kell néznem, hogy egy tét nélküli vizsgára nehéz felkészülni. Minél nagyobb a tét, a stressz – persze bizonyos határok között – annál inkább aktiválja a stresszhormonok felszabadulását, és ez elősegíti a memóriefolyamatok rögzülését. Cinikusan azt is lehetne mondani, hogy egy diák akkor tudna legjobban felkészülni a vizsgára, ha azt mindjárt az utóvizsgával kezdené. A memória raktározásában természetesen vannak kitüntetett helyek, mint pl. az agykéreg, de a szubkortikális struktúráknak mint a limbikus rendszer egyes alkotóinak vagy akár a kisagynak is fontos szerepe van. Az ismétlések hatására nő a neuronális kapcsolatok száma. Ez egyértelműen fehérjesszintézissel függ össze. Fehérjesszintézis-gátló kezelésével amnézia hozható létre [1], de ugyanilyen amnézia indukálható CO₂ belélegeztetésével [2] vagy elektrokonvulzív sokkal [3].

A kérdés további része, hogy hogyan épül ki a kapcsolat, milyen neurohumorális anyagok vesznek részt a neuronális kapcsolat kiépítésében. A kutatók ilyen szempontból két csoportra oszthatók. Egy részük a klasszikus neurotranszmitterek szerepét hangsúlyozza, míg mások a neuropeptidnek tulajdonítanak fontos szerepet.

Az általunk használt, félelemre épített feltételes reflexes tanulás lényegében két elhárító magatartásra épült. Az egyik az aktív elhárító magatartás tanulása, amelyben a fényingert követően az állatot a lábán keresztül egy enyhe áramütés éri. Az elhárítás alatt az állatnak fel kell ugrania egy padkára. Itt vizsgálható a tanulás sebessége, de vizsgálható a megtanult jel rögzülésének intenzitása is, nevezetesen, hogy az állat milyen gyorsan felejt el a megtanult jelet [4].

A másik a passzív elhárító magatartás, amelyben az állatnak a természetes fénykerülő magatartását kell leküzdenie azért, hogy emlékszik arra, ha a számára kedvező sötét térfélbe megy, akkor áramütés fogja érni [5].

Ezeknél a vizsgálatoknál egy további problémát kellett tisztázni. Ha egy peptidhormon hatását vizsgáljuk, akkor a következő lehetőségek kínálkoznak. Ha a peptid a periférián szabadul fel, és valamilyen tanulási folyamatot befolyásol, vagy javítja, vagy rontja azt, akkor attól függően, hogy az bejut-e az agyba, lehet a hatás centrális vagy perifériás. A nagyobb molekulájú neuropeptidek csak nagyon kis mértékben jutnak át az agy-vér gáton. Ha a hatás ilyenkor is jelentkezik, akkor a következtetés az, hogy a hatás a perifériás idegrendszer közvetítésével jut be az agyba. Ha bejut az agyba az információ, akkor ez természetesen hathat közvetlenül, a neuronális circuitra, de hathat azokra az idegrendszeri funkciókra is, amelyek a tanulás felépítésében szerepet játszanak, amelyek emocionális töltéssel vagy javítják, vagy rontják a tanulást. Ilyenek a figyelem, a motiváció, az ingerküszöb változása, a félelem stb. Saját vizsgálatainkban a kérdést úgy tettük fel, hogy nézzük meg, az agyban képződő neuropeptidek milyen hatást váltanak ki. Kikerülve az agy-vér gátat, a neuropeptidet közvetlenül az oldalsó agykamrába juttattuk, lehetőleg a feltételezett fiziológiás dózistartományban.

Ezen az alapon a neuropeptideket két nagy csoportba oszthattuk: amelyekkel a tanulási és memória-folyamatokat erősíteni lehetett, azaz javították a

tanulást, a mnemonik peptidek (1. táblázat), a másik kisebb csoport, amelyek bizonyos körülmények között rontották a tanulást, az amnéziás peptidek (2. táblázat).

Azokkal a peptidekkel, amelyek a tanulást javították, többnyire ki lehetett védeni az elektrokonvulzív sokk által létrehozott amnéziát is [6, 7, 8].

1. táblázat

Memóriát javító peptidek

ACTH
Vazopresszin
CCK
Somatostatin
β -Tyr-melanotropin
Glutaurin
CGRP
ANP
BNP
CNP
Caerulein
Phe-Ile-Tyr-His-Ser-Tyr-Lys
GH-RH
NPY
Angiotenzin II

2. táblázat

Amnéziát okozó peptidek

Oytocin
LH-RH
FMRF-amid

Ezek a vizsgálatok tehát arra mutattak, hogy magában az agyban termelődő peptidek képesek voltak közvetlenül a központi idegrendszeren keresztül a tanulási és memóriefolyamatokat befolyásolni. Kérdés, hogy ez farmakológias hatás-e, vagy ezek a peptidek endogén módon közvetlenül is befolyásolják a tanulást. Ennek bizonyítéka az, ha a peptidnek létezik antagonistája, akkor az antagonistá az endogén képződött peptid hatását kivédi, tehát a tanulást rontja. Ha a peptid ellen termelt immunsavóval az endogén peptidet neutralizáljuk, lényegében hasonló hatást tudunk kiváltani [9, 10].

Saját vizsgálataink arra mutattak, hogy ezen peptidek többségének a hatását, legalábbis amelyeket eddig teszteltünk, antiszérummal ki tudtuk védeni, bizonyítva azt, hogy a hatás, amelyet az exogén neuropeptidről láttunk, az nemcsak farmakológias volt.

A következő kérdés az volt, hogy vajon a peptid hatásához szükség van-e a teljes molekulára, vagy az agyban lévő számos peptidáz hatására lebomló peptidfragmentum is elegendő a biológias hatás kiváltásához. Ez azért is fontos, mert a kisebb fragmentumok penetrációja az agyba jelentősen jobb lehet, és így a biológias hatás akár erősödhet is. De lehetőség van arra is, hogy a hatás minősége is változzon. A periférián felszabaduló hormon lehasadásával a kisebb molekula könnyebben átjut az agy-vér gáton, és kifejtheti a biológias hatást centrálisan. Erre vonatkozóan is szeretnék példát bemutatni. Az atrialis natriuretikus peptid (ANP) teljes magatartási hatásához nem szükséges a teljes molekula (3. táblázat)[11].

3. táblázat

α -rANP és rokon vegyületek hatása a passzív elhárításos tanulás memória rögzítésére [11]

Peptid	Állatszám	Elhárítás latenciája (s)	Aktivitás (%)	Szignifikancia
α -rANP ₁₋₂₈	(30)	182 ± 4	100	*
rANP ₅₋₂₇	(11)	168 ± 2	92	*
rANP ₅₋₂₈	(12)	188 ± 2	103	*
hANP ₁₀₋₂₈	(8)	175 ± 1	96	*
hANP ₁₅₋₂₈	(8)	158 ± 9	87	*
hANP ₂₀₋₂₈	(12)	113 ± 2	62	NS
rANP ₇₋₂₃	(10)	172 ± 11	94	*
rANP ₁₇₋₂₃	(10)	120 ± 9	66	NS
hANP ₁₋₂₈	(12)	226 ± 18	124	*

Telegdy Gyula

Peptid	Állatszám	Elhárítás latenciája (s)	Aktivitás (%)	Szignifikancia
pBNP ₁₋₃₂	(14)	204 ± 9	112	*
pBNP ₇₋₃₂	(8)	207 ± 7	114	*
*vs kontroll	(19)	101 ± 7		

A következő kérdés az volt, hogy vajon ezek a neuropeptidek közvetlenül hatnak-e, és mint transzmitterek fejtik-e ki a hatásukat, vagy a hatás neuro-moduláción, azaz más közvetítő rendszeren pl. neurotranszmittereken keresztül érvényesül-e. A kérdés megközelítéséhez indirekt módszert alkalmaztunk, nevezetesen különböző típusú receptorblokkolókkal kezeltük elő az állatokat, és azután vizsgáltuk az egyes neuropeptidek hatását. Ha a neuropeptid által kiváltott hatást sikerült az egyes receptorblokkolók olyan kis mennyiségével kivédeni, amelyek önmagukban még magatartási hatást nem mutattak, ez bizonyítékul szolgált arra, hogy az illető neuropeptid magatartási hatásában milyen neurotranszmitter működött közre mint mediátor. Ezekre a hatásokra is szeretnék példát hozni (4. táblázat).

4. táblázat

Neurotranszmitterek szerepe a különböző neuropeptidek memóriát rögzítő hatásában

	DA	α -adr.	β -adr.	ACH	5-HT	GABA	OP	NO
ANP[12]	+	-	-	+	-	-	-	+
BNP[13]	+	+	+	+	-	-	-	+
CNP[14]	+	-	-	+	-	-	-	+
CGRP[15]	-	±	±	-	±	-	+	+
Bombesin	+	-	-	-	-	-	-	-
PACAP[16]	±	±	±	-	±	-	-	+

Rövidítések magyarázata: DA = dopamin, α -adr. = alfa-adrenerg, β -adr. = béta-adrenerg, ACH = acetilkolin, 5-HT = szerotonin, OP = opiát, NO = nitrogén-monoxid, + = erőteljes hatás, ± = gyenge hatás, - nincs hatás.

Ezekből a vizsgálatokból egyértelműen kiderült, hogy bár a különböző neuropeptidek hatása egyirányú, azaz javította a memóriakonzolidációt, azonban a mögöttük lévő mediáció lényegében eltérő, különböző. Az egyes neuropeptidek specifikus szerveződésének a lényege éppen az, hogy abban különböző neurotranszmitterek vesznek részt.

Ezek után önként adódott a kérdés, hogy vajon az antiamnéziás hatásban milyen mediáció vesz részt. A következő táblázat erre is ad példát (5. táblá-

zat). Egyugyanazon peptidnek a memória- és amnéziás hatásában is van különbség, de különbség van az egyes peptidek anti-amnéziás hatásában közreműködő neurotranszmitter-mechanizmusokban is. Amikor az első peptid által modulált neurotranszmitter-hatással kapcsolatos adatainkat bemutattuk, azt meglehetősen szépszisszel fogadták. Azóta magától értetődővé vált, hogy a neuropeptidek hatásában transzmitter-mechanizmusokat is vizsgáljanak.

5. táblázat

Neurotranszmitterek szerepe az egyes neuropeptidek anti-amnéziás hatásában

	DA	α -adr.	β -adr.	ACH	5-HT	GABA	OP
ANP	+	-	+	+	-	-	-
BNP	+	+	+	+	±	-	-
CGRP	-	+	+	+	±	-	+
Bombesin	+	-	-	-	-	-	-

A rövidítések magyarázatát l. a 4. táblázatban.

Az eddigi vizsgálataink lényegét az alábbiakban lehetne összefoglalni:

1. Az agyban képződő neuropeptidek képesek a félelem által modulált tanulási folyamatokat befolyásolni, vagy javítani, vagy rontani azt.
2. Képesek az elektrosokk által létrehozott amnéziát kivédeni.
3. A neuropeptid hatásához nem szükséges a teljes molekula.
4. A neuropeptideknek a tanulásra és memória-folyamatokra kifejtett hatása neurotranszmitterek közvetítésével jön létre, és ezekben a folyamatokban a neuropeptidek elsősorban mint neuromodulátorok vesznek részt.

A továbbiakban egy olyan új problémáról kívánok beszámolni, amely eredményeit a székfoglaló idejében még nem publikáltuk, de tudományos rendezvényeken egy részük már szerepelt. Ez a nitrogén-monoxidnak (NO) mint transzmitternek a lehetséges szerepe a tanulási és memória-folyamatokban.

Az elmúlt öt évben kezdődött az az intenzív kutatás, amely a nitrogén-monoxidnak mint lehetséges transzmitternek a szerepével foglalkozik, és ez jelenleg is az idegrendszeri kutatások érdeklődésének előterében áll. Garthwaite [17], Snyder [18], Moncada [19] és mások munkája nyomán vált ismertté, hogy a központi idegrendszerben nitrogén-monoxid képződik, és ennek szerepe lehet mint transzmitternek a szinaptikus kapcsolatok kialakulásában és így a tanulási és memória-folyamatokban.

A nitrogén-monoxid L-argininből képződik a glutamát preszinaptikus felszabadulására, amely aktiválja mind az AMPA, mind az NMDA poszt-szinaptikus receptort. Ennek hatására Ca lép be a sejtbe. Ez aktiválja a nitro-

gén-oxid szintáz enzimet, amelynek hatására az L-argininből nitrogén-monoxid szabadul fel. Ez kidiffundál a sejtből, és mint retrográd transzmitter aktiválja a preszinaptikus guanilciklázt. Ennek hatására cGMP szabadul fel, amely további glutamátot szabadít fel. Egyesek úgy gondolják, hogy ez lenne az a kör, amelyik a hosszú hatású memória kiépülésében szerepet játszana. Ennek bizonyítéka lehet az is, hogy a hippocampus ingerléssel kiváltott hosszú hatású potencirozást (LTP), amelyet a tanulás elektrofiziológiai jelének tartanak, nitrogén-oxid szintáz bénításával ki lehet védeni. Az is igaz, hogy különösen az elmúlt évben több kísérleti szituációban azt is kimutatták, hogy létezik tanulás LTP, azaz hosszú hatású potencirozás nélkül is.

Saját vizsgálatainkban arra kérdésre kívántunk választ kapni, hogy a NO generálása az általunk használt passzív elhárító modellben milyen módon befolyásolja a tanulást, ill. a már korábban tanulmányozott neuropeptidhatásokban lehet-e szerepe a nitrogén-monoxidnak.

Az irodalomban az ilyen típusú vizsgálatokban általában perifériásan bevitt L-arginint használtak meglehetősen nagy dózisban, 300 mg/kg mennyiségben. Az agykamrába bevitt L-arginin hatására dózistól függően nőtt az elhárítási idő latenciája, míg el nem érte a platót, ugyanakkor a D-arginin hatástalan volt. Ez utóbbiból NO nem képződik.

Megismételve most már csak L-argininnel a vizsgálatokat, perifériás adagolás után a dózis emelésével a tanulás ugyancsak javítható volt. A különbség jelentős abból a szempontból, hogy a kamrába adva 10 µg már közel maximális hatást mutatott, míg a perifériás adagolás után 100 mg/kg ra volt szükség ugyanannak a hatásnak a kiváltásához [20].

Ha az L-arginin bevitele a kamrába a N-arginin-előkezelés után történt, amikor az N-arginin legátolta az NO-szintáz működését, az L-arginin hatástalan volt. Ez más oldalról bizonyította, hogy az NO szerepet játszik az elhárító tanulás konszolidációjában (6. táblázat). Ha a nitrogén-monoxid szerepet játszik a tanulási folyamat konszolidációjának erősítésében, amelyet az L-argininnel hoztunk létre, vajon L-arginin felerősítése nélkül szerepet játszik-e az NO az alaptanulási mechanizmusban?

A következő csoportban emelkedő, az oldalsó agykamrába adagolt nitroarginin dózisának hatását vizsgáltuk, ugyancsak a passzív elhárítás tanulásának konszolidációjára. Az N-arginin hatástalan volt [21]. Ez arra mutat, hogy itt kétféle tanulási folyamat van, az egyik, amelyet hívhatunk alaptanulási mechanizmusnak, amelyben különböző transzmitterek és neuropeptidek vesznek részt, és erre rakódik rá a másik, a felfokozott vagy felerősített tanulás, amelyet pl. az L-argininből felszabaduló NO hoz létre. Természetesen az általunk bemutatott peptidek is képesek ebben közreműködni.

Nitro-arginin-előkezelés hatása az L-arginin által létrehozott passzív elhárító tanulás rögzülésére [20]

Csoport	Állatszám	Dózis (µg)	Elhárító latencia (s)	Szignifikancia
Kontroll	17	–	177,9 ± 3	–
N-arginin	17	2,5	194,7 ± 8	–
L-arginin	17	10,0	270,6 ± 7	p < 0,05 vs kontroll
N+L-arginin	18	2,5+10	203,9 ± 10	–
Kontroll	15	–	172,3 ± 2	–
N-arginin	15	5,0	188,3 ± 2	–
L-arginin	16	10,0	288,4 ± 7	p < 0,05 vs kontroll
N+L-arginin	16	5 + 10	211,5 ± 12	–

A következő kérdés az volt, hogy az általunk korábban bemutatott peptidek által felerősített tanulási mechanizmusban lehet-e szerepe a NO-nak. A séma hasonló volt. Ha az állatot a kamrába bevitt nitro-argininnel előkezeljük, azaz a NO szintáz működését felfüggesztjük, akkor az egyes peptideknek a tanulás erősítésére kifejtett hatása megmarad-e, vagy – mint a különböző receptorblokkolókkal – az egyes hatások felfüggeszthetők. Az eddigi, még közöletlen vizsgálatok arra mutattak, hogy az ACTH, vazopresszin, ANP, BNP hatása N-arginin előkezeléssel felfüggeszthető volt. Hasonló megfigyelést tettünk CGRP-vel kapcsolatban (21).

Ezek a vizsgálatok tehát arra mutatnak, hogy a tanulási és memóriafolyamatokban transzmitter és neuropeptidek együttesen vesznek részt. A neuropeptidek főleg a neurotranszmitter-mechanizmusok modulálásán keresztül képesek ezeket a folyamatokat befolyásolni. Ezekben a folyamatokban kétséget kizáróan az újonnan fölfedezett furcsa transzmitternek, a NO-monoxinak a szerepét is számításba kell venni.

Hogyan tovább? Sok részletkérdésben jelentős információkkal rendelkezünk, teljesen ismeretlen azonban, hogy az interakciókban pl. a peptid-peptid interakciók hogyan vesznek részt. Mi a szekvenciája ezeknek az interakcióknak? Milyen tanulási folyamatokban, mely agyterületeknek lehet kitüntetett organizációs szerepük? Végül az információk raktározásában, a szinaptikus plaszticitás kialakításában mi lehet a szerepük az ion-csatornáknak, a sejten belüli üzenetközvetítőknek, messengereknek?

Mondandóm végére érve szeretném megköszönni közvetlen munkatársaimnak közreműködését, akikkel az elmúlt 20 évben együtt dolgoztam, és eredményeinket együtt publikáltuk. A hazai és külföldi kollégáknak, akikkel közleményeinkben együtt szerepeltem.

Végül szeretném megköszönni az Akadémia tagjainak, hogy befogadtak, a jelenlevőknek, hogy idefáradtak és meghallgattak. Köszönöm a figyelmüket.

Irodalom

- [1] Flexner, J. B., Flexner, L. B., Walter, R., Hoffman, P. L.: ADH and related peptides: Effects of pre- and post-training treatment on puromycin amnesia. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1978, 8, 93–95.
- [2] Rigter, H., van Riezen, H., and De Wied, D.: The effects of ACTH and vasopressin analogues on CO₂-induced amnesia in rats. *Physiol. Behav.*, 1974, 13, 381–388.
- [3] Kovács, G. L., Telegdy, G.: Role of oxytocin in memory and amnesia. *Pharmacol. Ther.*, 1982, 18, 375–395.
- [4] Telegdy, G., Hadnagy, J., Lissák, K.: The effect of gonads on conditioned avoidance behaviour of rats. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1968, 339, 439–446.
- [5] Ader, R., Weijnen, J. A. W. M. and Moleman, P.: Retention of a passive avoidance response as a function of the intensity and duration of electric shock. *Psychosom. Sci.*, 1972, 26, 126–128.
- [6] Bidzseranova, A., Penke, B., Tóth, G. and Telegdy, G.: The effects of atrial natriuretic peptide on elektroconvulsive shock-induced amnesia in rats. Transmitter-mediated action. *Neuropeptides*, 1991, 19, 177–180.
- [7] Bidzseranova, A., Varga, J. and Telegdy, G.: The effects of brain natriuretic peptide-32 on electroconvulsive shock-induced amnesia in rats. The role of neurotransmitters. *Eur. J. Pharmacol.*, 1993, 232, 305–308.
- [8] Kovács, A., Telegdy, G.: CGRP prevents electroconvulsive shock-induced amnesia in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1994, 47, 121–125.
- [9] Bidzseranova, A., Gueron, J., Baláspiri, L. and Telegdy, G.: Intracerebroventricularly administered ANP antiserum attenuates fear-motivated learning behavior in rats. *Peptides*, 1992, 13, 957–960.
- [10] Kovács, A., Telegdy, G.: Behavioral impairment induced by calcitonin gene-related peptide (CGRP) antiserum in passive avoidance reflex in rats. *Neuropeptides*, 1994, 26, 233–236.
- [11] Bidzseranova, A., Gueron, J., Tóth, G., Varga, J. and Telegdy, G.: Structure-activity studies on the effects of atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and their analogues on fear-motivated learning behavior in rats. *Neuropeptides*, 1992, 23, 61–65.
- [12] Bidzseranova, A., Tóth, G. and Telegdy, G.: Effects of receptor blockers on atrial natriuretic peptide-induced action on passive avoidance behavior in rats. *Pharmacol. Biochem. and Behavior*, 1991, 40, 237–239.
- [13] Bidzseranova, A., Varga, J. and Telegdy, G.: The effects of receptor blockers on brain natriuretic peptide-32 induced action on passive avoidance behavior in rats. *Neuropeptides*, 1992, 22, 107–110.

- [14] Telegdy, G., Kokavszky, K., Nyerges, A.: Action of C-type natriuretic peptide (CNP) on passive avoidance learning in rats.: involvement of transmitters. *Eur. J. Neuroscience*, 1999, 11, 3302–3306.
- [15] Kovács, A. and Telegdy, G.: Effects of CGRP on passive avoidance behavior in rats. Role of transmitters. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1992, 657, 543–545.
- [16] Telegdy, G., Kokavszky, K.: The action of pituitary adenylate cyclase activation polypeptide (PACAP) on passive avoidance learning. The role of transmitters. *Brain Res.*, 2000, 874, 194–199.
- [17] Garthwaite, J.: Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system. *Trends in Neurosciences.*, 1991, 14, 60–67.
- [18] Moncada, S., Palmer, R. R. M. and Higgs, E.: Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacology Reviews*, 1991, 43, 109–142.
- [19] Bredt, D. S., Snyder, S. H.: Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron*, 1992, 8, 3–11.
- [20] Telegdy, G., and Kokavszky, K.: The role of nitric oxide in passive avoidance learning. *Neuropharmacology*, 1997, 36, 1583–1587.
- [21] Kovács, A., Telegdy, G., Tóth, G., Penke, B.: The involvement of nitric oxide (NO) in the CGRP-induced behavior of rats. *Peptides*, 1996, 17, 1183–1187.