A kokain- és amfetamin-regulált transzkript (CART) peptid a gerincvelői szintű nociceptív információfeldolgozásban szerepet játszó neuronális hálózatokban

Doktori tézisek

dr. Kozsurek Márk

Semmelweis Egyetem
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola

Témavezetők:	Dr. Puskár Zita, Ph.D. Dr. Gerber Gábor, Ph.D.
Hivatalos bírálók:	Dr. Fürst Zsuzsanna, D.Sc. Dr. Jancsó Gábor, D.Sc.
Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Nagy M. György, D.Sc.
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. Lendvai Balázs, Ph.D. Dr. Arányi Zsuzsanna, Ph.D.

Budapest
2009

Bevezetés

A gerincvelői szintű nociceptív információfeldolgozás alapjai

A fájdalom nem csupán kellemetlen érzés, hanem nagyon fontos figyelmeztető jel is, mely védi az élő szervezetet a súlyosabb károsodástól vagy akár a pusztulástól. A tartósan fennálló fájdalom viszont – eredeti célján túllépve – súlyosan korlátozhatja az egyén megszokott életvitelét. A fájdalom hatékony és korszerű csillapítása csak úgy képzelhető el, ha egyre jobban megismerjük azokat a gerincvelői és agyi neuronhálózatokat, idegpályákat, neurotranszmittereket és neuromodulátorokat, melyek a fájdalom kialakulásáért és sokszor krónikussá válásáért felelősek.

A fájdalomérzés létrejöttét illetően kétféle szemléletmód terjedt el: a *konvergencia* és a *specificitás elmélet*. A szenzoros információ útját végigkövetve a perifériás receptortól egészen az agykéregig mind a specificitás, mind a konvergencia megnyilvánulására találunk példát. A konvergencia elmélet szerint a szomatoszenzoros aktivitás sajátos mintázata, a bizonyos neuronokon konvergáló különböző modalitású és intenzitású szenzoros információk eredője határozza meg, hogy valamely érzést fájdalomként élünk-e meg. Gerincvelői szinten a konvergencia elmélet középpontjában a hátsó szarv mélyebb lamináiban (lamina III-V) elhelyezkedő ún. „wide dynamic range" (WDR) neuronok állnak, melyek a periféria felől fájdalmas és nem-fájdalmas stimulusokat egyaránt fogadnak. A specificitás elve értelmében a fájdalmat, ill. annak különféle modalitásait eleve erre a célra „szánt", specifikus perifériás (receptorok, perifériás idegek) és centrális struktúrák (neuronok, pályák, magok és kérgi mezők) továbbítják és dolgozzák fel. A specificitás elmélet jelentős mértékben kötődik a lamina I neuronjaihoz: ezek a sejtek többnyire nociceptív-specifikusak, és közvetlen nociceptív primer afferens bemenettel rendelkeznek.

A nociceptív információ elsősorban a myelinhüvely nélküli C, ill. a vékony myelinhüvellyel rendelkező Aδ rostokon keresztül érkezik meg a gerincvelő hátsó szarvába. A nociceptív primer afferensek túlnyomó többsége a felületes laminák (lamina I-II) területén végződik. A primer afferensek elsődleges neurotranszmittere a glutamát, de a C rostok egy részében számos peptid is kimutatható. Ezek közül a fájdalomkutatásban legintenzívebben tanulmányozott peptidek a kalcitonin gén-rokon peptid (CGRP), a „fájdalom transzmitterként" is emlegetett P anyag (substance P, SP) és a galanin (GAL).

A lamina I idegsejtjeinek kevesebb mint 5%-át alkotják projekciós neuronok, a többség serkentő vagy gátló interneuron.

A lamina I idegsejtjeit a horizontális síkban mutatott morfológiai megjelenésük alapján fuziform, piramis alakú és multipoláris csoportokba sorolhatjuk. Macskában a morfológia és a funkció bizonyos fokú összefüggését írták le: a fuziform sejtek többsége nociceptív-specifikus, a piramis alakú neuronok nem fájdalmas hidegre reagálnak, míg a multipoláris sejtek nociceptív-specifikusak vagy polimodális nociceptívek.

A peptiderg primer afferensekből felszabaduló SP hatása a neurokinin 1-receptoron (NK1R) keresztül érvényesül. A lamina I interneuronjainak mintegy 45%-ka, a projekciós sejteknek pedig több mint 80%-a exprimálja az NK1R-t. Az NK1R-pozitív sejtek fontos szerepet töltenek be centrális szenzitizáció kialakításában, s ezáltal a krónikus fájdalom szindrómák létrehozásában és fenntartásában.

Az excitatoros interneuronok glutamátergek, de különféle peptideket – mint például SP-t, szomatosztatint (SOM), neurotenzint (NT) – tartalmazhatnak, míg a gátló interneuronok GABA- és/vagy a glicinergek.

A gerincvelő hátsó szarvába érkező és ott feldolgozott nociceptív információt részben a lamina I (többségében nociceptív-specifikus), részben a lamina III-V (többnyire WDR típusú) projekciós neuronjai továbbítják a supraspinalis központok – thalamus, lateralis parabrachialis area, caudalis ventrolateralis medulla, periaqueductalis szürkeállomány – irányába.

A felületes laminákban zajló nociceptív információfeldolgozás az agytörzs felől leszálló noradrenerg és szerotoninerg rostok kontrollja alatt áll.

CART peptid és a nocicepcióban betöltött szerepét valószínűsítő adatok

Akut kokain- és amfetaminbevitelt követően a patkányokban Douglass és munkatársai 1995-ben egy új mRNS-t találtak, melynek koncentrációja a striatumban a pszichostimulánsok hatására az eredeti érték 3-4-szeresére emelkedett. Hamarosan nyilvánvalóvá vált, hogy a transzkript alapján termelődő CART peptid (ill. a splice-variánsoknak és a poszttranszlációs módosulásoknak köszönhetően tulajdonképpen egy egész peptid család) a legkülönfélébb élettani folyamatokban játszik szerepet. A CART megtalálható a mezolimbikus jutalmazó-megerősítő rendszerben, hatással van a táplálékfelvételre és energiaháztartásra, modulálja a

stresszreakciót, befolyásolja a szív- és keringési rendszer, valamint a tápcsatorna működését, a legújabb adatok szerint pedig szerepe van a csontanyagcsere és az immunválasz szabályozásában és neuroprotektív hatásúnak is bizonyult.

A CART peptid jelenlétét számos központi idegrendszeri területen kimutatták. Sűrű CART-immunreaktív rostfonatot írtak le patkány cervicalis és thoracalis gerincvelő szegmentumaiban, ill az egér gerincvelő teljes hosszában a felületes laminák, de különösen a lamina I területén. Viselkedési tesztekben az intrathecalisan adott CART peptid fokozta a termális hyperalgesiát, jelentősen potencírozta a morfin analgesiás hatását és mérsékelte az idegsérüléses eredetű krónikus fájdalom tüneteit. *In vivo* és *in vitro* kísérletekben a CART jelentősen fokozta az NMDA-glutamáterg transzmissziót, de nem befolyásolta a glutamát AMPA-típusú receptoron keresztül kifejtett nociceptív, ill. sejtszintű hatásait.

Mindezen eredmények a CART peptid lehetséges szerepét valószínűsítették a nociceptív információfeldolgozásban. Ugyanakkor ismeretlen volt, hogy mindez pontosan hogyan történik, és milyen kapcsolatrendszereken keresztül illeszkedik a CART peptid a gerincvelő fájdalmas stimulusokat fogadó, feldolgozó és továbbító neuronhálózatainak működésébe.

Célkitűzések

A gerincvelő egyes szegmentumai funkcionálisan jelentős különbségeket mutatnak. Tekintettel arra, hogy a CART-immunreaktív struktúrákat a gerincvelő teljes hosszában csak egérben írták le, és patkányban csak a cervicalis és thoracalis szegmentumokról publikáltak ilyen jellegű adatokat, első lépésben a CART immunfestődést a patkány gerincvelő teljes hosszában meg kívántuk vizsgálni.

Célunk volt annak meghatározása, hogy a patkány gerincvelő hátsó szarvában a felületes laminákban koncentrálódó, erősen CART-immunpozitív fonat rostjai honnan származnak: primer afferens, lokális interneuron vagy leszálló pálya eredetűek-e, és ha igen, ezek mely altípusaihoz tartoznak.

A lamina I CART-immunreaktív terminálisait elektron-mikroszkópos szinten is vizsgáltuk: arra kerestük a választ, szinaptizálnak-e a hátsó szarvban, s ha igen, milyen típusú szinapszisokat hoznak létre, s mik a posztszinaptikus targetek.

Mivel a CART-immunreaktív rostok legsűrűbben a lamina I területén vannak jelen, s mert ugyanitt találhatók azok a projekciós sejtek, melyek a nociceptív információt a supraspinalis központok irányába továbbítják, felmerül a kérdés: a CART-erg rostok közvetlenül végződnek-e a projekciós sejteken, ill. preferálják-e ezek valamely neurokémiai vagy morfológiai altípusát.

Módszerek

Minden kísérletet 280-320 g tömegű hím Wistar patkányokon végeztünk.

A CART peptid gerincvelői megoszlásának tanulmányozása céljából fluoreszcens immunhisztokémiai reakciót végeztünk CART peptid ellen termelt antitesttel a patkány gerincvelő cervicalis, thoracalis, lumbalis és sacralis szegmentumaiból készített transzverzális metszeteken.

A CART peptid tartalmú rostok eredetének vizsgálatához lumbalis szegmentumokból származó metszeteken többes fluoreszcens immunhisztokémiai reakciókat végeztünk a primer afferensekre, lokális interneuronokra és leszálló pályákra jellemző markerekkel. Neurokémiai markerek segítségével a primer afferensek különböző altípusait különíthetjük el. A C rostok esetében peptiderg (CGRP-texprimáló) és nem-peptiderg (a Bandeiraea simplicifolia B4 izolektint – IB4 – nagy affinitással kötő) populációkról beszélhetünk. A velőshüvellyel rendelkező rostok nem rendelkeznek intrinzik markerrel, de azonosíthatók azáltal, hogy a perifériás idegbe injektált kolera toxin β-alegységet (CTb) felveszik, s trans-ganglionarisan a gerincvelőben lévő terminálisokba szállítják, ahol az immunhisztokémiai módszerekkel kimutatható. A gerincvelő hátsó szarvának excitatoros interneuronjai a VGLUT2 vezikuláris glutamát transzporter 2 mellett különféle peptideket – SP-t, SOM-t, NT-t – tartalmaznak, míg a gátló interneuronok a VGAT vezikuláris GABA transzporterrel, ill. a GLYT2 glicin transzporter 2 segítségével azonosíthatók. A agytörzs felől leszálló szerotoninerg pályákra az 5-HTT szerotonin transzporter jelenléte jellemző, míg a noradrenerg rostok a dopamin-β-hidroxilázt (DβH) exprimálják.

A primer afferensek peptid tartalmát CART, CGRP, SP és GAL antitestekkel négyes immunfluoreszcens jelöléssel tanulmányoztuk.

A CART-immunoreaktív rostok és a lamina I-ben elhelyezkedő különböző morfológiájú és neurokémiájú projekciós sejtek kapcsolatának vizsgálata céljából CTb-t injektáltunk a lateralis parabrachialis areába, ahonnan a lamina I projekciós sejtjei retrográd axontranszporttal jelölődtek. A lumbalis szegmentumok horizontális metszetein CTb, CART, CGRP és NK1R antitestekkel négyes immunfluoreszcens reakciót végeztünk, és a projekciós sejtek 3D rekonstrukciója után meghatároztuk a lamina I projekciós sejteken végződő primer afferens, ill. interneuronalis eredetű CART-erg végződések felületegységre vonatkoztatott sűrűségét.

A konfokális optikai sorozatmetszetek szkenneléséhez egy Bio-Rad Radiance 2100 Rainbow konfokális lézerpásztázó rendszerrel felszerelt Nicon Eclipse E800 mikroszkópot, a kolokalizációs analízisekhez és a projekciós sejtek térbeli szerkezetének rekonstruálásához a *Neurolucida for Confocal 4.34* szoftvercsomagot (MicroBrightField, USA) használtuk.

Az ultrastruktúrális és szinaptológiai vizsgálatokhoz a CART tartalmú rostokat vagy immunperoxidáz reakcióval, vagy az ún. *ezüst-intenzifikált arany* technikával jelöltük.

Eredmények

A CART festődést a cervicalistól a sacralis szegmentumokig lehetett követni: A legintenzívebb CART festődést a gerincvelő felületes lamináiban, de legfőképpen a lamina I-ben láttuk, s a mélyebb laminák felé haladva a CART immunreaktivitás drasztikusan csökkent. Kisszámú CART pozitív sejtet lehetett megfigyelni a canalis centralis körül. A korábbi megfigyeléseknek megfelelően erősen festődő sejtek és rostok voltak láthatók a thoracalis szakaszon az intermediolateralis oszlopban is.

A lamina I területén a legtöbb CART-erg végződés primer afferens eredetűnek bizonyult, s a terminálisok a CART és CGRP mellett SP-t vagy SOM-t is tartalmaztak. A lamina II-ben megnőtt az interneuronális CART-erg boutonok aránya: ezekben a VGLUT2 transzporter és a CART mellett a SP és/vagy SOM szintén előfordult. A

CART kolokalizációja hiányzott vagy mennyiségileg elhanyagolható volt IB4-gyel, CTb-vel, NT-vel, VGAT-tal és GLYT2-vel (1. táblázat). Az a tény, hogy a SP és/vagy a SOM mind a CART-tartalmú primer afferensekben, mind a CART-erg interneuronokban megtalálható azt sugallja, hogy a CART nem csak a glutamáterg transzmisszióra, de a SP és a SOM felszabadulására és hatására is befolyást gyakorolhat.

A lamina I véletlenszerűen kiválasztott CGRP-immunreaktív terminálisai csaknem mindegyike SP-pozitív is volt és a CART peptid a CGRP/SP-immunpozitív végződések közel felében volt jelen. Ezen terminálisok túlnyomó része GAL-t is tartalmazott (2. táblázat). A CART ill. GAL tartalmú nociceptív peptiderg afferensek között jelentős átfedés van, ami a két peptid között akár pre-, akár posztszinaptikus interakciót tesz lehetővé mind akut, mind krónikus fájdalom esetén.

1. táblázat: A CART peptid kolokalizációja primer afferens, interneuron és leszálló pálya markerekkel a lamina I-II-ben. Minden értéket %, átlag±szórás alakban adtunk meg.

	Markerek	Lamina I	Lamina II
Primer afferensek			
Peptiderg afferensek			
substance P-tartalmú	CGRP+, SP+	62,7±0,9	33,9±1,3
szomatosztatin-tartalmú	CGRP+, SOM+	9,9±1,2	0,9±0,3
Nem-peptiderg C afferensek	CGRP-, IB4+	0	0
Aδ nociceptív afferensek	CTb+	0	0
Glutamáterg primer afferens és interneuronalis végződések	VGLUT2+	57,2±4,3	48,8±8,4
Interneuronalis végződések			
substance P-tartalmú	CGRP-, SP+	17,1±0,1	33,9±2,7
szomatosztatin-tartalmú	CGRP-, SOM+	15,3±1,8	25,5±1,4
neurotenzin-tartalmú	NT+	3,2±0,5	3,4±0,2
GABA-erg	VGAT+	2,4±0,4	6,5±1,7
glicinerg	GLYT2+	0	0
Leszálló axonok			
szerotoninerg	5-HTT+	0	0
noradrenerg	DβH+	0	0

2. táblázat: A CART és a GAL előfordulási gyakorisága a peptiderg primer afferensekben és a két peptid kolokalizációjának mértéke a lamina I terminálisaiban

Peptiderg (CGRP-t exprimáló) primer afferens végződések a lamina I-ben	Átlag, %	Standard hiba
CGRP+	2,10	0,49
CGRP+ / SP+	11,40	0,89
CGRP+ / SP+ / CART+	7,04	1,45
CGRP+ / SP+ / GAL+	39,08	1,56
CGRP+ / SP+ / CART+ / GAL+	41,54	0,56
CART-erg végződések a lamina I-ben	**Átlag, %**	**Standard hiba**
CART+ / CGRP+ / GAL+	58,08	4,04
CART+ / CGRP+ / GAL-	21,61	7,41
CART+ / CGRP- / GAL+	8,55	1,93
CART+ / CGRP- / GAL-	11,76	3,93

Elektronmikroszkópos vizsgálataink szerint a CART-immunreaktív terminálisok főleg aszimmetrikus szinapszisokat hoztak létre a felületes laminák neuronjaival, ill. azok dendritjeivel. Az ezüst-intenzifikált arany technika alkalmazásakor a jelölt CART-tartalmú terminálisok jórésze a primer afferensekre jelemző, ún. large dense core vezikulákat is tartalmazott.

Megfigyeléseink szerint minden kiválasztott spinoparabrachialis neuronon végződtek CART, ill. CART/CGRP-tartalmú rostok. Analíziseink alapján a CART-erg, ill. CART/CGRP-erg terminálisok sűrűsége a projekciós neuronok minden altípusában igen tág határok között ingadozott. Az analízisek szerint a CART-erg, ill a CART/CGRP-erg boutonok denzitása hasonló volt az NK1R-pozitív, ill. NK1R-negatív neuronokon, és a bouton denzitást az NK1R-immunreaktív fuziform, piramis alakú és multipoláris projekciós neuronokon összehasonlítva sem volt a különbség szignifikáns. Ugyanakkor az NK1R-t exprimáló spinoparabrachiális neuronokon egyértelműen magasabb volt a CART-ot nem tartalmazó CGRP-pozitív végződések denzitása, mint az NK1R-negatív sejteken, de az NK1R-pozitív csoport fuziform, piramis alakú és multipoláris típusai között nem volt szignifikáns eltérés (3. táblázat).

3. táblázat: A CART-erg (CART+/CGRP+ és CART+/CGRP- együttesen), a CART/CGRP-tartalmú (CART+/CGRP+) és a CGRP-t CART nélkül exprimáló (CART-/CGRP+) végződések sejtfelszíni denzitása a lamina I projekciós neuronok különböző neurokémiai és morfológiai altípusain

	CART+	CART+/CGRP+	CART-
	terminálisok denzitása (átlag ±SEM; min.-max.; bouton/1000 µm²)		
NK1R-pozitív sejtek	20,95 ±1,52 5,25 – 69,64	13,36 ±1,93 1,74 – 60,06	23,55 ±1,39 1,58 – 43,19
fuziform	20,05 ±2,42 5,25 – 53,68	12,10 ±3,41 3,00 – 45,61	23,25 ±2,22 11,65 – 39,15
piramis alakú	24,66 ±3,06 6,74 – 69,64	18,58 ±3,98 1,74 – 60,06	23,18 ±2,63 1,58 – 42,78
multipoláris	17,93 ±2,20 6,37 – 58,82	9,89 ±2,53 3,05 – 48,63	24,03 ±2,32 7,19 – 43,19
NK1R-negatív neuronok	21,66 ±3,04 8,05 – 48,58	11,82 ±2,35 4,25 – 26,66	12,79 ±1,58 5,62 – 20,98

Eredményeink alapján feltételezhető, hogy a CGRP/SP-tartalmú nociceptív primer afferenseknek legalább két – nagy valószínűséggel funkcionálisan is különböző – szubpopulációja létezik: a CART-ot nem tartalmazó típus preferálja az NK1R-immunpozitív projekciós sejteket az NK1R-t nem exprimálókkal szemben, míg a CART-tartalmú CGRP/SP rostok nem szelektíven végződnek a lamina I NK1R-pozitív és NK1R-negatív spinoparabrachialis neuronjain.

Következtetések

Kutatási eredményeink a CART peptid gerincvelői szintű nociceptív információfeldolgozásban betöltött szerepének anatómiai alapjait képezik:

(1) a CART peptid nagy mennyiségben van jelen a gerincvelő teljes hosszában a hátsó szarv felületes lamináiban, melyek a fájdalmas ingerek feldolgozásának kiemelt jelentőségű területei;

(2) A CART a lamina I területén végződő CGRP/SP-tartalmú, s ezért nociceptívnek tartott peptiderg C primer afferensek egy jelentős részében megtalálható;

(3) a CART jelentős mértékű kolokalizációt mutat a galaninnal, melyet a krónikus fájdalom szindrómákban az egyik legfotosabb szerepet játszó peptidnek tartanak;

(4) a CART-eg rostok közvetlenül végződnek a lamina I projekciós neuronjain, melyek többségükben nociceptív információt továbbítanak a supraspinalis területek felé.

További vizsgálatok szükségesek annak megválaszolására, hogy az NMDA glutamáterg transzmissziót potencírozó CART peptid képes-e befolyásolni a lamina I neuronjain kialakuló LTP-t, s így szerepe lehet-e a krónikus fájdalom kialakulásában vagy fenntartásában. Ugyancsak indokolt annak tanulmányozása, milyen módon lép interakcióba a CART a napjainkban leghatékonyabbnak tartott fájdalomcsillapítókkal, az ópiátokkal. A CART nocicepcióban betöltött szerepének tisztázásához nagymértékben járulna hozzá, ha sikerülne receptorát vagy receptorait azonosítani. A későbbiekben pedig a receptoron ható szelektív vegyületek önmagukban vagy a ma ismert analgetikumokkal kombinálva hozzájárulhatnak a fájdalom hatékonyabb terápiájához.

Az értekezés alapját képező, folyóiratban megjelent közlemények

Kozsurek M, Lukácsi E, Fekete Cs, Wittmann G, Réthelyi M, Puskár Z. (2007) Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide (CART) is present in peptidergic C primary afferents and axons of excitatory interneurons with a possible role in nociception in the superficial laminae of the rat spinal cord. *Eur J Neurosci*, 26:1624-1631.
IF: 3,673

Kozsurek M, Lukácsi E, Fekete Cs, Puskár Z. (2009) Non-selective innervation of lamina I projection neurons by cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide (CART) containing fibres in the rat spinal dorsal horn. *Eur J Neurosci* (közlésre elfogadva).
IF: 3,673 (2007)

Egyéb közlemények

Hajdú J, Marton T, Kozsurek M, Pete B, Csapó Z, Beke A, Papp Z. (2008) Prenatal diagnosis of abnormal course of umbilical vein and absent ductus venosus--report of three cases. *Fetal Diagn Ther*, 23:136-139.
IF: 0,844

Előadások, konferenciakiadványok

Kozsurek M, Lukácsi E, Fekete Cs, Puskár Z. Non-selective innervation of lamina I projection neurons by cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide containing fibers in the rat spinal cord. IBRO International Workshop 2008, Debrecen

Domos Gy, Pap K, Szőke Gy, Lukácsi E, Kozsurek M, Puskár Z. Neurochemical changes in the spinal dorsal horn in neuropathy following limb-lengthening in rabbits. IBRO International Workshop 2008, Debrecen

Kozsurek M, Lukácsi E, Fekete Cs, Réthelyi M, Puskár Z. The possible role of CART(55-102) peptide in excitatory neurotransmission in the spinal dorsal horn of rats. A Magyar Idegtudományi Társaság XII. Konferenciája, Szeged, 2007 (legjobb poszter díj)

Pap K, Szőke Gy, Shisha T, Oszwald E, Lukácsi E, Kozsurek M, Réthelyi M, Puskár Z. Morphological and peptide-expression changes in dorsal root ganglia in neuropathy following limb-lengthening in rabbits. A Magyar Idegtudományi Társaság XII. Konferenciája, Szeged, 2007

Kozsurek M, Wittmann G, Gerber G, Fekete Cs, Puskár Z. Origin and targets of cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide immunoreactive fibers in lamina I of the rat spinal cord. Neuroscience 2006 Meeting, Atlanta, GA, USA, 54.16/Q5

Kozsurek M, Puskár Z, Geber G, Réthelyi M. μ-opioid-receptor expression of substantia gelatinosa neurons hyperpolarized by DAMGO. The Physiological Society: „The Study of Nociception from Periphery to Brain Stem" International Workshop, Kiev, Ukrajna, 2006

Puskár Z, Kozsurek M, Wittmann G, Fekete Cs. Origin and targets of cocaine-amphetamine regulated transcript peptide (CART) immunoreactive fibres in lamina I of the rat spinal cord. The Physiological Society: „The Study of Nociception from Periphery to Brain Stem" International Workshop, Kiev, Ukrajna, 2006

Kozsurek M, Wittmann G, Fekete Cs, Puskár Z. Subpopulations of CART immunoreactive fibres in the superficial laminae of the rat spinal cord. IBRO International Workshop 2006, Budapest

Kozsurek M, Puskár Z, Marosfői L, Gerber G, Réthelyi M. μ-opiod receptor expression of substantia gelatinosa neurons hyperpolarized by DAMGO. 5th International Symposium on Experimental and Clinical Neurobiology, Stara Lesna, Szlovákia, 2005

Kozsurek M, Puskár Z, Marosfői L, Gerber G, Réthelyi M. DAMGO által hyperpolarizált substantia gelatinosa neuronok különböző mértékű μ-opioid receptor-1 expressziója patkány gerincvelőben. PhD. Tudományos Napok 2005, Semmelweis Egyetem, Budapest (1. díj)

Kozsurek M, Puskár Z, Marosfői L, Gerber G, Réthelyi M. μ-opiod receptor expression of substantia gelatinosa neurons hyperpolarized by DAMGO. A Magyar Idegtudományi Társaság XI. Konferenciája, Pécs, 2005 (legjobb poszter díj)

Kozsurek M, Gerber G, Randic M. Role of mGluRs in slow synaptic transmission in the rat spinal dorsal horn. IBRO International Workshop 2004, Budapest

A doktori értekezés teljes terjedelmében megtekinthető a
www.phd.kozsurek.hu
honlapon.