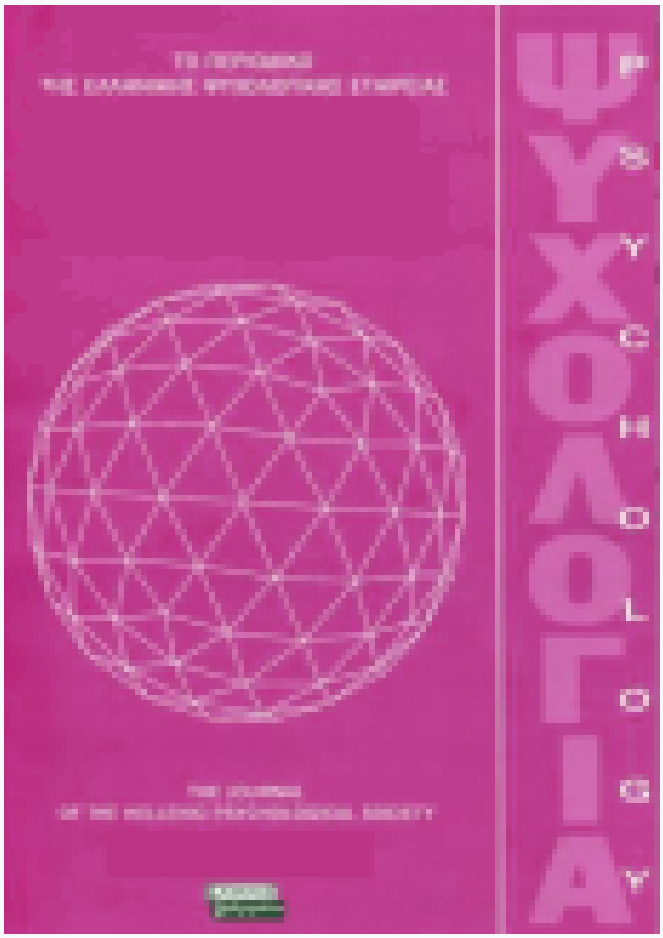
ePublishing

Psychology: the Journal of the Hellenic Psychological Society

Vol 5, No 2 (1998)



Neurochemical approaches to study brain-behavior interaction: The in vivo microdialysis method in the study of behavior

Ανδρέας Καστελλάκης

doi: 10.12681/psy_hps.24237

Copyright © 2020, Ανδρέας Καστελλάκης

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0.

To cite this article:

Καστελλάκης Α. (2020). Neurochemical approaches to study brain-behavior interaction: The in vivo microdialysis method in the study of behavior. *Psychology: The Journal of the Hellenic Psychological Society*, *5*(2), 144–150. https://doi.org/10.12681/psy_hps.24237

https://epublishing.ekt.gr | **e-Publisher:** EKT | **Downloaded at:** 12/07/2025 08:53:17

Νευροχημικές μέθοδοι προσέγγισης του εγκεφάλου και της συμπεριφοράς: Η μέθοδος της in vivo εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης στη μελέτη της συμπεριφοράς

ΑΝΔΡΕΑΣ ΚΑΣΤΕΛΛΑΚΗΣ
Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η μέθοδος της in vivo εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα τα τελευταία χρόνια για τον καθορισμό της εξωκυτταρικής συγκέντρωσης νευροδιαβιβαστών, όπως η ντοπαμίνη, η νορεπινεφρίνη, η σεροτονίνη, η ακετυλοχολίνη και ορισμένα αμινοξέα, στον εγκέφαλο. Η μέθοδος αυτή συγκεντρώνει αρκετά πλεονεκτήματα που την καθιστούν κατάλληλη για πειραματικές προσεγγίσεις, οι οποίες επιτρέπουν την ταυτόχρονη μελέτη της συμπεριφοράς και της βιοχημείας του νευρικού συστήματος. Στο άρθρο αυτό παρουσιάζονται συνοπτικά τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της μεθόδου, καθώς επίσης μια σειρά από συμπεριφορές που μπορούν να μελετηθούν με αυτό τον τρόπο σε νευροχημικό επίπεδο και τέλος οι προοπτικές αυτής της πειραματικής προσέγγισης.

Λέξεις κλειδιά: Μικροδιαπίδυση, νευροδιαβιβαστές, συμπεριφορά ζώων.

Ένα από τα κεντρικά ζητήματα που ενδιαφέρουν τόσο τη σύγχρονη ψυχολογία όσο και τις νευροεπιστήμες είναι η διερεύνηση της σχέσης που υπάρχει ανάμεσα στον εγκέφαλο και στη συμπεριφορά. Αν και το ζήτημα δεν είναι νέο, τα τελευταία χρόνια οι προσπάθειες κατανόησης της σχέσης αυτής έχουν ενταθεί. Ας σημειωθεί παρενθετικά, ότι εδώ και 100 χρόνια, είχε διατυπωθεί η άποψη από ορισμένους ερευνητές ότι η ποιοτική και ποσοτική ανάλυση της χημικής σύστασης του εγκεφάλου θα άνοιγε τους ορίζοντες και θα προσέφερε τη δυνατότητα ερμηνείας τόσο των ψυχικών φαινομένων όσο και των ψυχικών διαταραχών (βλ. Warburton, 1981). Παρά το γεγονός ότι ο στόχος αυτός δεν έχει επιτευχθεί στο βαθμό που θα επιθυμούσαμε, είναι σαφές ότι υπάρχουν αρκετά δεδομένα που πιστοποιούν ότι κάποιες συμπεριφορές προκαλούν αλλαγές στη νευροχημική δραστηριότητα και ότι αλλαγές στη νευροχημική δραστηριότητα μπορεί να προκαλέσουν αλλαγές στη συμπεριφορά (Barchas, Akil, Elliot, Holman, & Watson, 1978).

Στο παρελθόν έγιναν πολλές προσπάθειες να συσχετισθεί η νευροχημική δραστηριότητα με τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών που υπάρχουν στον εγκεφαλικό ιστό. Οι προσπάθειες αυτές παρείχαν μια αδρή εκτίμηση της νευρωνικής δραστηριότητας ενώ συγχρόνως ανέδειξαν την αναγκαιότητα για την αναζήτηση μεθόδων με μεγαλύτερη ευαισθησία. Προφανώς, ιδανική μέθοδος θα ήταν εκείνη που θα παρείχε άμεσες και αξιόπιστες μετρήσεις για μια σειρά ουσιών που βρίσκονται στο εξωκυττάριο διαμέρισμα συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών (η εξωκυτταρική συγκέντρωση των νευροδιαβιβαστών είναι σημαντική για τη διακυτταρική επικοινωνία των νευρώνων), χωρίς συγχρόνως να επηρεάζει τη δομή και τη φυσιολογία του νευρικού ιστού. Στην προσπά-

Διεύθυνση: Ανδρέας Καστελλάκης, Τμήμα Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, 741 00 Ρέθυμνο. Τηλ./Fax: 0831-54014.

θεια αυτή αναπτύχθηκαν διάφορες μέθοδοι νευροαπεικόνισης, καθώς και διάφορες μέθοδοι προσδιορισμού της νευροχημικής δραστηριότητας συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών σε ελευθέρως κινούμενα πειραματόζωα.

Το άρθρο αυτό επικεντρώνεται στην παρουσίαση της μεθόδου της in vivo εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης. Παρουσιάζονται οι αρχές λειτουργίας της μεθόδου, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά της σε σχέση με άλλες νευροχημικές μεθόδους ανάλυσης της συμπεριφοράς. Ακόμη παρουσιάζονται μια σειρά από μελέτες συμπεριφοράς, όπου χρησιμοποιείται η μέθοδος αυτή με επιτυχία. Τέλος θα συζητηθούν οι προοπτικές που διανοίγονται από την ανάπτυξη αυτής της μεθόδου.

Η ανάπτυξη της μεθόδου της μικροδιαπίδυσης

Η πρώτη φορά κατά την οποία αξιοποιήθηκε μέθοδος, που στηριζόταν στις αρχές της διαπίδυσης για τη λήψη και τη μέτρηση δειγμάτων από το εξωκυττάριο υγρό εγκεφάλου σκύλων, ήταν στα μέσα της δεκαετίας του 1960 από τον Bito και τους συνεργάτες του (βλ. Nakahara, Ozaki, & Nagatsu, 1993). Η μέθοδος αυτή βελτιώθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1970 (Ungerstedt & Pycock, 1974) για να τελειοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό στις αρχές της δεκαετίας του 1980 (Ungerstedt, 1984). Σε συνδυασμό μάλιστα με την ανάπτυξη διάφορων ευαίσθητων μικροαναλυτικών μεθόδων, η μέθοδος αυτή άρχισε να χρησιμοποιείται ευρύτατα σε διάφορα επιστημονικά πεδία, όπως είναι η βιοχημεία, η φυσιολογία, η φαρμακολογία και η ψυχολογία.

Αρχή της μεθόδου-Καθετήρες μικροδιαπίδυσης

Οι μέθοδοι νευροχημικής ανάλυσης στο παρελθόν εμφάνιζαν μια σειρά από μειονεκτήματα που σχετίζονταν είτε με την post-mortem ανάλυση του νευρικού ιστού, είτε με τον τρόπο λήψης του δείγματος. Στην περίπτωση της in vivo εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης η βασική καινοτομία είναι η τοποθέτηση στην άκρη ενός λεπτού καθετήρα μιας ημιπερατής μεμβράνης (Σχήμα 1) που επιτρέπει τη διάχυση νευροδιαβιβαστών και άλλων ενώσεων μικρού μοριακού βάρους από το εξωκυττάριο διαμέρισμα προς το εσωτερικό του καθετήρα ή και αντίστροφα, με βάση την κλίση συγκέντρωσης.

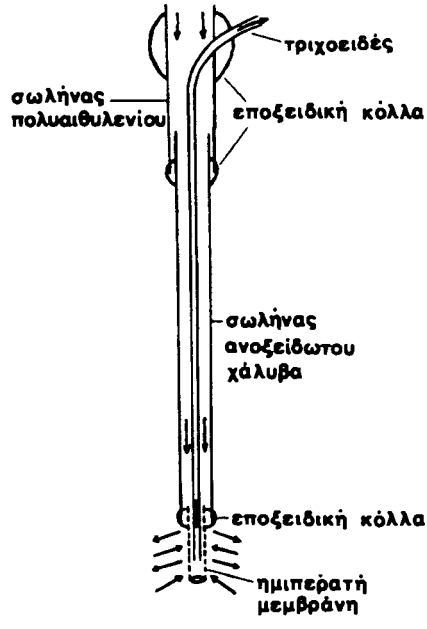
Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί διάφορες μορφές καθετήρων (βλ. Nakahara et al., 1993). Όλες όμως οι μορφές διαθέτουν τα ίδια βασικά χαρακτηριστικά σχεδίασης που βλέπουμε και στο συγκεντρικό καθετήρα κάθετου τύπου (Σχήμα 1). Αποτελούνται δηλαδή α) από ένα πολύ λεπτό σωλήνα μέσω του οποίου διοχετεύεται κάποιο διάλυμα με σύσταση παρόμοια με αυτή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, β) από ένα τριχοειδές, που βρίσκεται στο εσωτερικό του λεπτού σωλήνα μέσω του οποίου παίρνουμε δείγματα προς ανάλυση και γ) από την ημιπερατή μεμβράνη.

Οι καθετήρες αυτοί εμφυτεύονται στερεοταξικά στις δομές που μας ενδιαφέρουν. Διάλυμα με σύσταση παρόμοια με το εγκεφαλονωτιαίο υγρό προωθείται αργά μέσω του καθετήρα με τη βοήθεια κάποιας αντλίας σταθερής έγχυσης και το διάλυμα αυτό μεταφέρεται μέσω του τριχοειδούς σωλήνα. Στη μεταφορά αυτή το διάλυμα εμπλουτίζεται με διάφορες ενώσεις του εξωκυττάριου περιβάλλοντος (νευροδιαβιβαστές και μεταβολίτες αυτών), που μπορούν να διαπεράσουν τη μεμβράνη, συλλέγεται σε ειδικά μικροσωληνάρια και αναλύεται ως προς το περιεχόμενό του με διάφορες τεχνικές.

Χαρακτηριστικά της μικροδιαπίδυσης

Η μέθοδος αυτή έχει σαφή πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες συμβατικές μεθόδους. Τα σημαντικότερα από αυτά τα πλεονεκτήματα αναφέρονται αμέσως πιο κάτω:

α) Σε γενικές γραμμές μπορούμε να συλλέξουμε δείγματα από οποιαδήποτε δομή του εγκεφάλου, ανεξάρτητα από τη θέση που βρίσκεται στον εγκέφαλο και υπό την προϋπόθεση ότι η δομή αυτή δεν είναι μικρότερη από 0.5 mm. β)Δεδομένου ότι οι καθετήρες που κατασκευάζονται σήμερα έχουν μια πολύ μικρή διάμετρο, προκαλούν πολύ μικρή βλάβη κατά την εμφύτευση. γ) Επι-



Σχήμα 1. Συγκεντρικός καθετήρας μικροδιαπίδυσης κάθετου τύπου

πλέον, λόγω του τρόπου κατασκευής του καθετήρα, το υγρό που διοχετεύουμε δεν έρχεται σε άμεση επαφή με τον εγκεφαλικό ιστό· έτσι δεν προκαλεί μηχανική πίεση και δε διαταράσσει την ηλεκτρολυτική ισορροπία. Με αυτό τον τρόπο μπορούμε να συλλέξουμε δείγματα για μεγάλο χρονικό διάστημα προκαλώντας την ελάχιστη βλάβη στον εγκεφαλικό ιστό. δ) Λόγω της παρουσίας της ημιπερατής μεμβράνης εμποδίζεται η είσοδος διάφορων μικροοργανισμών στον εγκεφαλικό ιστό και έτσι αποτρέπεται η μόλυνση. Επίσης εμποδίζεται η είσοδος διάφορων πρωτεϊνών στα δείγματα που συλλέγονται προς ανάλυση. Όμως πέραν της καθαρότητας του δείγματος περιορίζεται στο ελάχιστο και η ενζυμική αποδόμηση των ενώσεων που συλλέγονται. ε) Κάθε πειραματόζωο στα πλαίσια κάποιου πειραματικού χειρισμού αποτελεί συγχρόνως τον έλεγχο και για τον εαυτό του. Αυτό συμβαίνει διότι το ίδιο ζώο μπορεί να μελετηθεί πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από κάποιο συγκεκριμένο πειραματικό χειρισμό, και στ) η τεχνική αυτή παρέχει τη δυνατότητα συσχέτισης συγκεκριμένων νευροχημικών δεδομένων με συμπεριφορές, οι οποίες εκδηλώνονται από το πειραματόζωο κατά τη διάρκεια του πειραματικού χειρισμού. Είναι προφανές ότι η μελέτη της νευροχημείας ενός ιστού σε κάποιο πειραματόζωο που δεν είναι αναισθητοποιημένο αλλά βρίσκεται σε εγρήγορση και μπορεί να κινείται ελεύθερα, διαφοροποιεί ιδιαίτερα τη μέθοδο αυτή από άλλες παλαιότερες που εφαρμόζονται σε διάφορα ιστικά παρασκευάσματα.

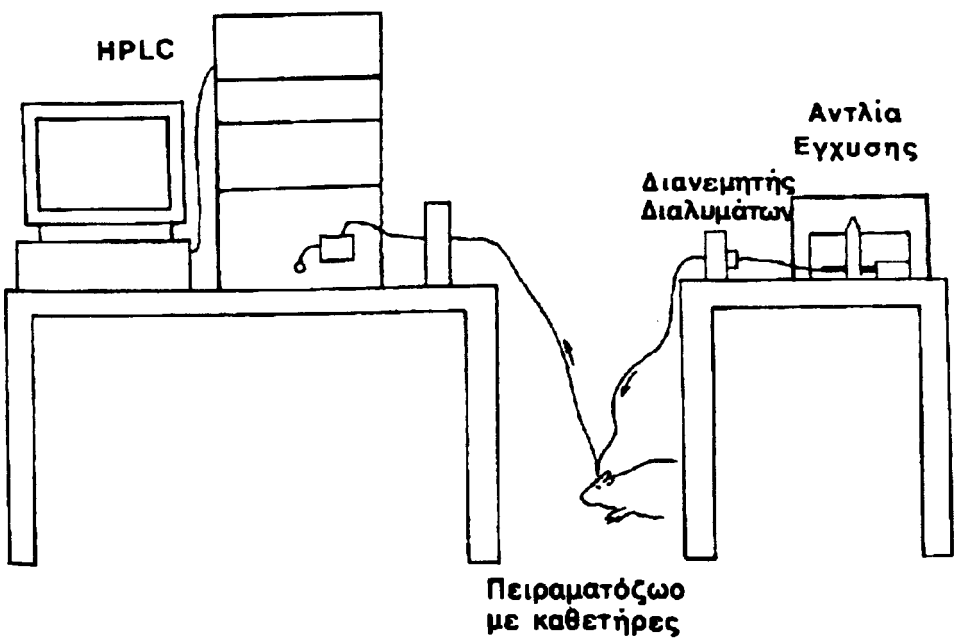
Στα μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνεται το γεγονός ότι η ικανότητα ανάκτησης του καθετήρα μικροδιαπίδυσης μειώνεται σημαντικά μετά από 3-4 μέρες λόγω συσσώρευσης γλοίων κυττάρων γύρω από τη μεμβράνη, αλλά και λόγω άλλων φαινομένων που περιορίζουν τη δυνατότητα χρήσης της τεχνικής αυτής σε μακροχρόνια πειράματα. Το σημαντικότερο όμως πρόβλημα αυτής της τεχνικής είναι ότι δεν μπορούμε να έχουμε την πραγματική εικόνα για τις νευροχημικές αλλαγές που συμβαίνουν ανά δευτερόλεπτο ή έστω ανά λεπτό. Η ανάγκη συλλογής ενός σχετικά μεγάλου όγκου δείγματος έτσι ώστε να διασφαλίζεται αξιόπιστα η ποιοτική και η ποσοτική ανάλυση των νευροδιαβιβαστών και των μεταβολιτών τους, μειώνει τη δυνατότητα εκτίμησης του

πραγματικού χρόνου που επιτελούνται αυτές οι αλλαγές (βλ. Gardner, Chen, & Paredes, 1993).

Τα μειονεκτήματα όμως αυτά, λόγω της συνεχούς εξέλιξης της τεχνολογίας, τείνουν να γίνονται όλο και λιγότερο περιοριστικά για μια ορθολογικότερη προσέγγιση της πραγματικότητας (βλ. Westerink, 1995). Συγχρόνως μια πιο αντικειμενική εκτίμηση του πραγματικού χρόνου στον οποίο επιτελούνται αυτές οι νευροχημικές αλλαγές μπορεί σε ορισμένες τουλάχιστον περιπτώσεις (κατεχολαμίνες) να γίνει με χρήση άλλων εναλλακτικών προσεγγίσεων, όπως είναι η in vivo βολταμετρία (βλ. Stamford, 1989), η οποία όμως δεν είναι κατάλληλη για τη διαφορική εκτίμηση των νευροδιαβιβαστών από τους μεταβολίτες τους.

Όργανα που απαιτούνται για τη μικροδιαπίδυση

Για να διεξαχθεί ένα πείραμα μικροδιαπίδυσης απαιτούνται μια σειρά από όργανα (Σχήμα 2), όπως: α) ένα στερεοταξικό όργανο που είναι απαραίτητο για την εμφύτευση των καθετήρων στις περιοχές του εγκεφάλου που μας ενδιαφέρουν, β) καθετήρες μικροδιαπίδυσης, γ) μια αντλία σταθερής έγχυσης (η ταχύτητα ροής που επιλέγεται σε τέτοιου είδους πειράματα είναι συνήθως κάτω των 2 μl/min) (Ungerstedt, 1986), δ) ένας διανεμητής διαλυμάτων, στην περίπτωση που απαιτείται στα πλαίσια κάποιου πειραματικού χειρισμού η αλλαγή του διαλύματος που διοχετεύεται μέσω σωληνώσεων, ε) ένας στροφέας, που επιτρέπει την ελεύθερη κίνηση του πειραματοζώου ενώ εμποδίζει συγχρόνως το μπλέξιμο των σωληνίσκων με τους οποίους είναι συνδεμένο το ζώο, και στ) μια αναλυτική συσκευή που να επιτρέπει το διαχωρισμό, την ταυτοποίηση και τον ποσοτικό προσδιορισμό κάποιων συστατικών του δείγματος. Πολύ υψηλή ευαισθησία επιτυγχάνεται με όργανα υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (High Performance Liquid Chromatography-HPLC) που είναι εφοδιασμένα με ηλεκτροχημικό ή φθοριομετρικό ανιχνευτή



Σχήμα 2. Όργανα που απαιτούνται για τη μικροδιαπίδυση

(βλ. Nakahara et al., 1993). Με αυτό τον τρόπο μπορούν να προσδιοριστούν ενώσεις όπως η ντοπαμίνη (DA), η νορεπινεφρίνη (NE), η σεροτονίνη (5-HT), η ακετυλοχολίνη (Ach), κάποια αμινοξέα, αλλά και μεταβολίτες των παραπάνω νευροδιαβιβαστών. Σ' ένα τυπικό χρωματογράφημα (βλ. Σχήμα 3), η ποιοτική ανίχνευση των συστατικών ενός δείγματος γίνεται με βάση το χρόνο συγκράτησής τους εντός της στήλης χρωματογραφίας σε σύγκριση με κάποιες γνωστές πρότυπες ενώσεις κάτω από τις ίδιες πειραματικές συνθήκες. Η ποσοτική ανάλυση των δειγμάτων γίνεται με ολοκλήρωση της επιφάνειας που βρίσκεται κάτω από τις κορυφές του χρωματογραφήματος από ηλεκτρονικό υπολογιστή με τη βοήθεια καμπύλης αναφοράς που έχει κατασκευαστεί με διαλύματα γνωστής συγκέντρωσης.

In vivo εγκεφαλική μικροδιαπίδυση και μελέτες συμπεριφοράς

Η μέθοδος αυτή λόγω των σαφών πλεονεκτημάτων που παρέχει χρησιμοποιήθηκε και στο παρελθόν (Sharp, Wunberg, Zetterström, & Ungerstedt, 1986) για την ποσοτικοποίηση ορισμένων απλών κινητικών συμπεριφορών σε συνάρτηση με τις αλλαγές που εμφανίζονται στα επίπεδα της DA στο ραβδωτό σώμα. Την τελευταία πενταετία όμως οι προσπάθειες αυτές έχουν ενταθεί και έχουν γίνει μια σειρά από συσχετίσεις βιοχημικών δεδομένων με την έναρξη, τη διατήρηση ή τον έλεγχο κάποιων συμπεριφορών. Έτσι για παράδειγμα, από τέτοιου είδους μελέτες προκύπτει ότι σεροτονινεργικοί νευρώνες που προβάλλουν στον υποθάλαμο σχετίζονται με τον τερματισμό της συμπεριφοράς πρόσληψης τροφής (Schwartz, McClane, Hernandez, & Hoebel, 1989). Αυξήσεις στα επίπεδα της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης στον πρόσθιο έσω υποθάλαμο παρατήρησαν και άλλοι ερευνητές (Orosco & Nicolaidis, 1992) κατά τη διάρκεια πρόσληψης τροφής. Πλην όμως και άλλοι νευροδιαβιβαστές φαίνεται να σχετίζονται με τη συμπεριφορά πρόσληψης τροφής (βλ. Westerink, 1995).

Αντίστοιχα με τη συμπεριφορά πρόσληψης τροφής μελετήθηκαν με τον ίδιο τρόπο και άλλες συμπεριφορές, όπως, π.χ., η γενετήσια συμπεριφορά όπου διαπιστώθηκε ότι στον κοιλιακό-έσω πυρήνα του υποθαλάμου, πυρήνα σημαντικό για τον έλεγχο της γενετήσιας συμπεριφοράς, παρατηρείται αύξηση των εξωκυτταρικών επιπέδων της νοραδρεναλίνης όταν ένα θηλυκό πρόβατο εμφανίζεται σεξουαλικά δεκτικό, ενώ δεν παρατηρείται το ίδιο σε περιόδους που δεν εμφανίζεται δεκτικό (Kendrick, 1991).

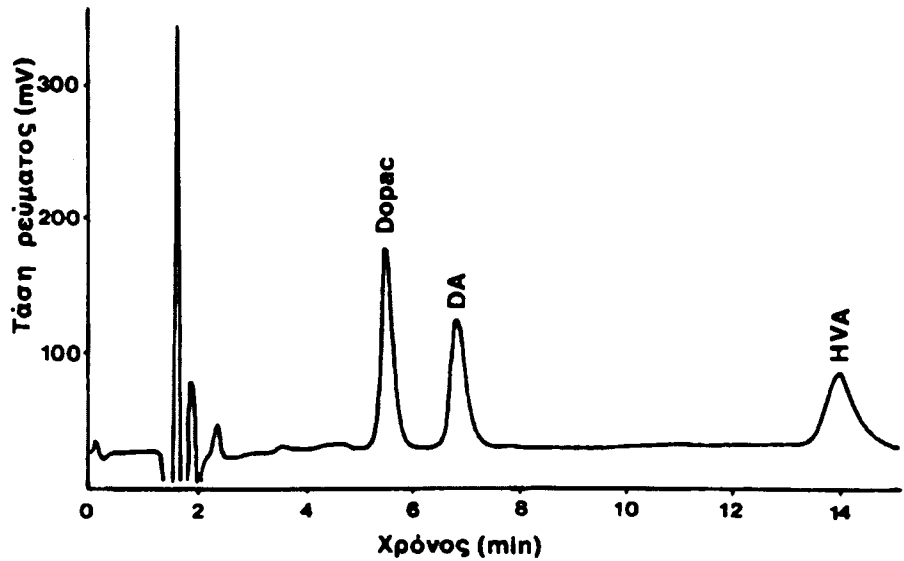
Ακόμη μελέτες με τη μέθοδο της in vivo εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης έχουν επιβεβαιώσει ότι τα εξωκυτταρικά επίπεδα της νοραδρεναλίνης αυξάνονται με παρόμοιο τρόπο σε μια σειρά από εγκεφαλικές περιοχές όπως είναι ο ιππόκαμπος, το αμυγδαλοειδές σώμα και ο φλοιός κάτω από καταστάσεις στρες (βλ. Westerink, 1995).

Τέλος, ένας μεγάλος αριθμός από μελέτες με τη μέθοδο της in vivo εγκεφαλικής μικροδιαπίδυσης υποδεικνύουν ότι μια σειρά από ενισχυτικούς παράγοντες, όπως οι φυσικοί ενισχυτές (τροφή, νερό), ουσίες που προκαλούν εθισμό, ο ενδοκρανιακός αυτοερεθισμός, προκαλούν ενεργοποίηση του μεσομεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος (Hoebel, Hernandez, Mark, & Pothos, 1992. Phillips, Coury, Fiorino, LePiane, Brown, & Fibiger, 1992). Υποστηρίζεται μάλιστα ότι η αύξηση της απελευθέρωσης της ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα αποτελεί τον κρίσιμο παράγοντα για την πρόκληση των ενισχυτικών αποτελεσμάτων (Fibiger & Phillips, 1987).

Συμπεράσματα και προοπτικές

Συμπερασματικά μπορεί κάποιος να πει ότι αρκετά νέα δεδομένα έχουν προκύψει από την αξιοποίηση αυτής της μεθόδου. Πρέπει όμως να είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί στη συναγωγή τελικών συμπερασμάτων, δεδομένου ότι πολλές από τις νευροχημικές αλλαγές που παρατηρούνται μπορεί να μην είναι απόλυτα ειδικές με την εκδήλωση της ίδιας της συμπεριφοράς. Επιπλέον πολύ συχνά στα πλαίσια αυτών των μελετών καταγράφονται κάποιες νευροχημικές αλλαγές, των οποίων το νόημα έχει προς το παρόν ελάχιστα κατανοηθεί.

Είναι σαφές ότι η πρόοδος στην επιστήμη



Σχήμα 3. Τυπικό χρωματογράφημα ενός πρότυπου διαλύματος που περιέχει διυδροξυφαινυλοξεϊκό οξύ (Dopac), ντοπαμίνη (DA) και ομοβανιλλικό οξύ (HVA).

σχετίζεται με τη διατύπωση πρωτοποριακών ιδεών, τη διαθέσιμη μεθοδολογία μέσω της οποίας θα ελεγχθούν οι ιδέες αυτές και τις συνεχείς τεχνολογικές βελτιώσεις, οι οποίες επιτρέπουν την επιβεβαίωση, την αναδιατύπωση ή την απόρριψη των αρχικών υποθέσεων.

Είναι ζητούμενο πλέον η δημιουργία περισσότερο μικροσκοπικών καθετήρων και η αύξηση της ευαισθησίας των αναλυτικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται σήμερα. Αυτό θα βελτιώσει ακόμη περισσότερο την αντίληψη που έχουμε σχηματίσει σήμερα για τον πραγματικό χρόνο στον οποίο επιτελούνται αυτές οι αλλαγές, ενώ θα επιτρέψει σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους μια πολύπλευρη προσέγγιση της λειτουργίας του εγκεφάλου και πιθανόν να μας δώσει τη δυνατότητα να αναπτύξουμε νέα πιο αποτελεσματικά φάρμακα στην αντιμετώπιση ορισμένων εγκεφαλικών δυσλειτουργιών.

Βιβλιογραφία

Barchas, J. D., Akil, H., Elliot, G. R., Holman, R. B., & Watson, S. J. (1978). Behavioral neurochemistry: Neuroregulators and behavioral states. *Science, 200,* 964-973.

Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1987). On the role of catecholamine neurotransmitters in brain reward systems: Implications for the neurobiology of affect. In L. Oreland & J. Engel (Eds.), *Brain reward systems and abuse* (pp. 61-74). New York: Raven Press.

Gardner, E. L., Chen, J., & Paredes, W. (1993). Overview of chemical sampling techniques. *Journal of Neuroscience Methods, 48,* 173-197.

Hoebel, B. G., Hernandez, L., Mark, Gr., & Pothos, E. (1992). Microdialysis in the study of psychostimulants and the neural substrate for reinforcement: Focus on dopamine and serotonin. In J. Frascella & R. M. Brown (Eds.), *Neurobiological approaches to brain-behavior interaction* (pp.1-33). National Institute on Drug Abuse, Research Monograph 124.

Kendrick, K. M. (1991). Microdialysis in large unrestrained animals: Neuroendocrine and

behavioural studies of acetylcholine, amino acid, monoamine and neuropeptide release in the sheep. In T. E. Robinson & J. B. Justice (Eds.), *Microdialysis in the Neurosciences* (pp. 327-348). Amsterdam: Elsevier.

Nakahara, D., Ozaki, N., & Nagatsu, T. (1993). In vivo microdialysis of neurotransmitters and their metabolites. In S. H. Parvez, M. Naoi, T. Nagatsu, & S. Parvez (Eds.), *Methods in neurotransmitter and neuropeptide research* (pp. 219-248). Amsterdam: Elsevier.

Orosco, M., & Nicolaidis, S. (1992). Spontaneous feeding-related monoaminergic changes in the rostromedial hypothalamus revealed by microdialysis. *Physiology & Behavior, 52,* 1015-1019.

Phillips, A. G., Coury, A., Fiorino, D., LePiane, F. G., Brown, E., & Fibiger, H. C. (1992). Self-stimulation of the ventral tegmental area enhances dopamine release in the nucleus accumbens: A microdialysis study. *Annals of New York Academy of Sciences, 654,* 199-206.

Sharp, T., Wunberg, T., Zetterstroem, T., & Ungerstedt, U. (1986). Intracerebral dialysis coupled to a novel activity box. A method to monitor dopamine release during behaviour. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior, 24,* 1755-1759.

Schwartz, D. H., McClane, S., Hernandez, L., & Hoebel, B. G. (1989). Feeding increase extracellular serotonin in the lateral hypothalamus of the rat as measured by microdialysis. *Brain Research, 479,* 349-354.

Stamford, J. A. (1989). In vivo voltametry - prospects for the next decade. *Trends in Neurosciences, 12,* 407-412.

Ungerstedt, U. (1984). Measurement of neurotransmitter release intracranial dialysis. In: C. A. Marsden (Ed.), *Measurement of neurotransmitter release in vivo* (pp. 81-105). New York: Wiley.

Ungerstedt, U. (1986). Microdialysis: A new bioanalytical sampling technique. *Current Separations, 7,* 43-46.

Ungerstedt, U., & Pycock, C. (1974). Functional correlates of dopamine neurotransmission. *Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften, 127,* 44-55.

Warburton, D. (1981). Neurochemistry of behavior. *British Medical Bulletin 37,* 121-125.

Westerink, B. H. C. (1995). Brain microdialysis and its application for the study of animal behaviour. *Behavioral Brain Research, 70,* 103-124.

Neurochemical approaches to study brain-behavior interaction: The in vivo microdialysis method in the study of behavior

ANDREAS KASTELLAKIS
University of Crete, Greece

ABSTRACT In the last years the in vivo microdialysis method has been widely used to determine the extracellular concentration of neurotransmitters in the brain and to study the in vivo release of neurotransmitters such as dopamine, noradrenaline, serotonin, acetylcholine and certain amino acids. The microdialysis method has some advantages that characterize it as very suitable for the study of neurochemistry during the time that the animal behaves. The purpose of this article is to describe briefly the advantages and disadvantages of this method. Additionally, a number of studies concerned with the neurochemistry of behavior will be presented. Finally perspectives of the method are discussed.

Key words: Animal behavior, microdialysis, neurotransmitters.

Address: Andreas Kastellakis, Department of Psychology, University of Crete, 741 00 Rethymno, Greece. Tel./Fax: *30-831-54014.