

**Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola**

A halotán anesztézia hatása a házimacska nucleus caudatus vizuális neuronális válaszára

A Ph.D értekezés tézisei



Nyujtó Diána, MSc

**Témavezető:
Dr. habil. Nagy Attila, MS, PhD**

Szeged

2023

Bevezetés

A nucleus caudatus (NC), mint a bazális ganglionok egyik fő bemeneti képlete több különböző kérgi területekről kap projekciókat, így központi szerepe van nemcsak a motoros, hanem számos magasabbrendű idegrendszeri folyamatban. A NC olyan neuronokat is tartalmaz, amelyek különböző vizuális ingerekre érzékenyek. Ezen neuronok receptív mezeje és vizuális válaszkarakterisztikája jelentős érzékenységet mutat a dinamikus ingerekre, ezért valószínűleg részt vesznek mozgás érzékelésében. A NC neuronokat három fő csoportba lehet sorolni elektrofiziológiai tulajdonságaik alapján: fázikusan aktív neuronok (PAN), tonikusan aktív neuronok (TAN) és magas tüzelésű neuronok (HFN). A NC neuronok nagy része a közepesen tüskés neuron (MSN), amelyek a kortiko-striális és a thalamokortikális bemenetek fő célpontjai, és valószínűleg a PAN idegsejteknek felelnek meg. A parvalbumin pozitív GABAerg interneuronokat az elektrofiziológiai tulajdonságaik alapján HFN-ként lehet jellemezni. Ezeknek a neuronoknak viszonylag magas spontán tüzelési frekvenciájuk van, amely elérheti a 10-30 Hz-t az éber, viselkedő állatokban. A striátumban található másik fontos interneuronok a kolinerg interneuronok, amelyek a TAN idegsejtekkel mutatnak egyezést.

A vizuális ingerekkel kiváltott alacsony frekvenciájú oszcilláció (helyi mezőpotenciálok (LFP-k)) változások információt közvetítenek a kortikális és szubkortikális vizuális bemenetekről a striátumban. A különböző frekvenciasávú LFP hullámok más-más módon koordinálhatják az agyterületek közötti kommunikációt. A téta hullámok (6-10 Hz) például a rágsálók dorsolaterális striatumában részt vesznek a striátum és a kéreg vagy hippocampusz közti viselkedéshez kapcsolódó információfeldolgozási folyamatok szabályozásában. Továbbá az emelkedett amplitúdójú téta oszcillációk szerepet játszanak a vizuális rövid távú memória alatt történő vizuális információ kódolásában. Az alfa hullámok (8-13 Hz) a vizuális ingerek észlelésben játszhatnak szerepet, például a célpont érzékelésével, valamint részt vehetnek az észlelés időbeli felbontásában. A béta frekvenciasávú oszcillációk (15-30 Hz) a döntéshozatal szabályozásában vesznek részt a szenzomotoros rendszerben, a kategórikus választások kódolásával. A normál béta oszcillációk feltételezhetően a bazális ganglionok és kéreg közti vizuális információfeldolgozás során keletkező hullámok. A gamma oszcillációk (30 Hz felett) szerepet játszhatnak kognitív folyamatokban, például szótanulásban, olvasásban, memóriefolyamatokban, viselkedéssel kapcsolatos szabályozásban (például jutalom közeledés és jutalomvárás).

Korábbi tanulmányok szerint az altatószerek csak csekély hatással vannak a kiváltott vizuális válaszokra és az alapaktivitásra. Azonban az altatószereknek nem feltétlenül ugyanaz a hatása a különböző agyi területeken. Így például bizonyítást nyert, hogy a bazális ganglionok különösen érzékenyek az altatószerek hatására. A striátumban a különböző altatószerek eltérően hathatnak a neuronok aktivitására is. Korábbi eredményeink alapján a halotán altatószer az, amely a legkevésbé befolyásolja a NC neuronális aktivitását más altatógázokhoz képest. Azonban az altatás hatása még így sem zárható ki teljesen. A vizuális elektrofiziológiai kísérletek során elengedhetetlen a szemmozgás folyamatos kontrollja. Kizárhatjuk a szemmozgás okozta zavaró hatásokat, ha az altatószer mellett izomparalízist alkalmazunk a kísérlet során. Az altatás azonban befolyásolhatja a neuronális aktivitást, továbbá a hosszú távú adatgyűjtés nem lehetséges, így a kísérletek során használt állatok száma nagymértékben megnő. Éppen ezért az utóbbi néhány évtizedben a vizuális elektrofiziológiai kutatásokban fokozatosan előtérbe kerültek a betanított állatmodellek az altatott modellekkel szemben. Azonban ezeket a kísérleteket hosszú ideig tartó betanítás előzi meg, mely idő alatt az állatokat meg kell tanítani a fixáció fenntartására a vizuális ingerlés során annak érdekében, hogy minimalizálhassuk a nemkívánatos szemmozgásokat. Ezért néhány évvel ezelőtt a laboratóriumunk kifejlesztett egy új házimacska modellt, mely alkalmas folyamatos szemmozgás kontroll mellett krónikus vizuális és multiszenzoros vizsgálatokra éber viselkedő állatokban. A modell előnye a napi akár két órás regisztrációs idő, több éves felvételi lehetőség egy állatból és a szemmozgás folyamatos ellenőrzése a felvételek alatt. Bár ennek a modellnek számos előnye van, az állatok betanítása kihívást jelentő folyamat, amely akár több (6-12) hónapig is eltarthat.

Célkitűzések

Ezek alapján a fő kérdésünk az volt, hogy vajon macskák hosszadalmas betanítása és a regisztrálás során felmerülő nehézségek ellenére is érdemes-e éber állatokat alkalmazni a vizuális elektrofiziológiai kísérletekben. Ezen kérdés megválaszolására egysejt aktivitást és helyi mezőpotenciálokat (LFP-k) rögzítettünk a nucleus caudatusból (CN) vizuális ingerlés (statikus és dinamikus stimuláció) közben altatott, relaxált és éber, viselkedő macskáknál. Vizsgáltuk és összehasonlítottuk a NC neuronok alapaktivitását és vizuális válaszait, valamint az LFP-eket és a vizuálisan kiváltott LFP-változásokat a két macska modellben.

Anyagok és módszerek

Halotánnal altatott macska kísérletek

Kétféle altatott macska kísérletet végeztünk. Az első altatott macska kísérlet során (*A* kísérlet) az extracelluláris elektrofiziológiai elvezetésekhez wolfram mikroelektrodákat használtunk (20 kHz mintavételi frekvencia), míg legutóbbi altatott kísérleteink során (*B* kísérlet) az LFP felvételeket 64 csatornás, 2 shankes (32 csatorna/horgonnyal, átmérő: 300 μm /horgony) platina-irídium lineáris elektródával végeztük (20-28 kHz mintavételi frekvencia). A regisztrációk mindkét esetben sötét és csendes szobában történtek. A halotán szintjét 0,8-1,0% közé csökkentettük a felvételek készítése során, hogy annak zavaró hatását csökkentsük. A vizuális ingerlést egy a laboratóriumunk által Matlab®-ban a Psychophysics Toolbox program generálta az *A* kísérletekben és egy egyedi szoftver segítségével készítettük a *B* kísérletben. A vizuális ingerlés mindkét esetben három fázisból állt: először vizuális inger nélküli üres, fekete képernyő jelent meg (intertrial intervallum: 1500 ms az *A* és 2000 ms a *B* kísérletekben) azért, hogy a spontán aktivitást regisztrálhassuk vizuális stimulálás nélkül; ezután random eloszlású álló pontok jelentek meg a képernyőn (álló stimulus: 1500 ms); a következő lépésben ugyanezek a pontok elkezdtek random irányban (képernyő perifériája felé, vagy a középpont felé) mozogni (dinamikus stimulus: 1500 ms).

Éber, viselkedő macska kísérletek

Az éber, viselkedő macska kísérletek először az állatok vizuális viselkedési paradigmára való betanításával kezdődött: a macskákat kezdetben hozzászoktattuk a laborkörnyezethez majd felöltöztettük egy hevederbe, amely az állat fejét, végtagjait és farkát szabadon hagyta. Ezt követően a macskának hozzá kellett szoknia ahhoz, hogy a hevederen keresztül a kísérleti állványban viszonylag hosszú ideig felfüggesztve nyugalomban maradjon. Miután a macskák hozzászoktak ezekhez a körülményekhez, az állatokat megműtöttük, amely során a macska egyik szemébe a szemmozgás követéshez szükséges tekercs, valamint a regisztrációk során fejrögzítéséhez szükséges fejbefogó implantációjára került sor. Ezek után az elektrofiziológiai elvezetésekhez szükséges nyolc csatornás platina-irídium pamacs elektródák implantálására került sor a macska NC-ba. A macskák teljes felépülését követően folytatódott az állatok betanítása. A kísérleti állványban felfüggesztett macska fejét rögzítettük egy sztereotaxiás keretbe a fejrögzítő segítségével. A kísérleti állvány falában található tekercs a szemkövetési rendszerhez szükséges

homogén elektromágneses teret biztosították, amelyben helyezkedett el a sztereotaxiás keret. Ezután az macskákat megtanítottuk arra, hogy szemüket a vizuális ingerlési paradigma alatt a monitor közepén tartsák. A betanulási időszak során a fixációs ablak kezdetben 10° fokos volt, amelyet fokozatosan, a macska teljesítőképességétől függően lecsökkentettük 5° -os ablak méretre. Ha az állat teljes ingerlési idő alatt megtartotta a fixációt, akkor jutalomban részesült. A macskák betanítása a legelejétől a legvégéig akár 9 hónapot is igénybe vett. Az éber kísérletek során alkalmazott vizuális ingerlési paradigma 5 fázisból állt: 1. Fixáció (500 ms): a macskáknak a monitor közepén megjelenő zöld pont körül elhelyezkedő fixációs ablaknyi területen belülré kellett mozdítani a szemét és a trial végéig ott tartani azokat; 2. Álló inger (1000 ms): Ha a fixációs lépés során az állat végig a fixációs ablakon belül tartotta szemét akkor random álló fehér pontok jelentek meg a képernyőn; 3. Dinamikus inger (1000 ms): Ezt követte a dinamikus stimulus, amely során a fehér pontok random irányban (képernyő perifériája felé, vagy a középpont felé) elkezdtek mozogni; 4. Jutalom: Amennyiben a macska végig megtartotta a fixációt mind az álló, mind pedig a mozgó stimulus során, úgy jutalomban részesült. Ez az úgynevezett jutalmi szakasz, amely az intertrial intervallum első 500 ms-os része. 5. Intertrial intervallum (5000-1000 ms): vizuális stimulus nélküli szakasz, ahol a monitoron üres, fekete képernyő jelent meg azért, hogy a spontán aktivitást regisztrálhassuk. Az extracelluláris elvezetésekhez nyolc csatornás platina-irídium pamacs elektródákat használtunk az első macskánál és formvar szigetelésű nikkel-króm elektródákat a második macskánál (mintavételezési frekvencia 10 kHz).

Adatelemzés

Az egysejt-aktivitások elemzéséhez először a nyers jelet Neuroscope, NDManager és KlustaKwik programok segítségével dolgoztuk fel: a felerősített jelet megszürtük 300-3000 Hz frekvenciatartomány között, majd a küszöbérték meghatározást követően a főkomponens analízis segítségével spike-ok kiszortolására került sor. Ezután a szortolást manuálisan a Klusters programmal finomítottuk, a spike-okat formájuk és autokorrelogramjuk alapján csoportosítottuk. A regisztrált neuronok kategorizációjához az autokorrelogramok (± 100 ms and ± 1000 ms) alakjait, a sejtek alapaktivitását, valamint a 2 sec-nál hosszabb interspike intervallumok arányát ($\text{propISI} > 2\text{sec}$) vettük figyelembe. Ezen szempontok alapján a NC neuronokat három csoportba oszthatjuk: fázikusan aktív neuronok (PAN), tónusosan aktív neuronok (TAN) és gyors tüzelésű neuronok (HFN). Vizualizáció céljából peristimulus idő hisztogramokat (PSTH) készítettünk,

amelyek a neuronok alapaktivitását és a különböző vizuális ingerlésekre adott válaszait mutatják be az idő függvényében. A neuronok a statikus és dinamikus ingerlésre adott válasz aktivitását az alapaktivitáshoz hasonlítottuk (Wilcoxon-teszt). Az idegsejteket akkor tekintettük az adott ingerre érzékenynek, ha a kiváltott válasz szignifikánsan ($p < 0,05$) különbözött a regisztrált alapaktivitástól. Azok a neuronok, amelyek alapaktivitása nem volt nagyobb mint 1 spike/sec kivettük a további elemzésből. Kiszámoltuk mind a bruttó, mind a nettó tüzelési frekvenciákat a vizuális stimuláció különböző szakaszaiban. Mann-Whitney tesztet használtunk az alapaktivitás összehasonlítására a két macska modell között.

Matlab R2021a programot használtunk a LFP-ok elemzésére a delta, téta, alfa, béta és gamma frekvenciasávokban. A nyers jelet 500 Hz-re szűrtük, ezt követte a Fourier-elemzés, majd pedig a teljesítményspektrumot egy tíz bins ablakon keresztül videó-szűrtük. A Fourier-spektrumok vizualizációjakor az 50 Hz körüli bineket levágtuk. A fehérítési kompenzáció alkalmazása után medián szűrőt alkalmaztunk. A frekvenciasáv kívánt szélességének elérése céljából a szűrési (véges impulzusválasz szűrő (FIR), hossza 20 ms) és csökkentési (Chebyshev végtelen impulzus szűrő (IIR)) lépéseket ismételtük egészen addig, amíg el nem értük a 25 Hz-es mintavételi frekvenciát, amely a téta frekvenciasáv elemzéséhez volt szükséges. A magasabb frekvenciás sávokat ezután ugyanazzal az időfelbontással és mintavételi frekvenciával számoltuk ki és csökkentettük. Mind a viselkedő, mind az altatott LFP felvételekben az alapaktivitásból random, az álló és dinamikus stimulus legelejéből 320 ms-nyi sávokat válogattunk ki. Ezeknek az időszavoknak aktivitását minden frekvenciasávban minden trialból Friedmann ANOVA tesztel összehasonlítottuk össze, Bonferroni-korrekcióval. Az LFP felvételek esetében a szignifikáns különbségnek ($p < 0,05$) azt tekintettük, hogy ha legalább az egyik a három fázis (alapaktivitás, statikus vagy dinamikus ingerre adott válasz) közül különbözött egymástól. Ahhoz, hogy eldöntsük, hogy pontosan melyik ingerre adott válasz (statikus, dinamikus vagy mindkettő) különbözik szignifikánsan a háttértevékenységtől, Wilcoxon tesztet használtunk.

Eredmények

Az altatott kísérletekben összesen 206 neuront regisztráltunk, míg az éber, viselkedő kísérletekben 344 neuront regisztráltunk a macskák NC-ából.

A regisztrált NC neuronok alapaktivitása az éber, viselkedő macskáknál szignifikánsan magasabb volt (Mann–Whitney U, $p < 0.001$) az altatott macskákban regisztrált NC neuronokhoz képest.

Mivel a regisztráció során magas volt azon NC neuronok aránya, amelyek rendkívül alacsony, azaz kevesebb mint 1 Hz alapaktivitással rendelkeztek, kizártuk a további elemzésből, azért, hogy ne torzítsa az elemzést. Ennek eredményeképpen, 139 (39.2%) neuront zártunk ki az éber kísérletekből és 125 (60.7%) neuront az altatott kísérletekből. Az 1 Hz feletti alapaktivitást mutató neuronok összehasonlítása után azt találtuk, hogy az éber macskákból regisztrált NC neuronok szignifikánsan magasabb aktivitást mutatnak (Mann-Whitney U, $p < 0,001$).

A statikus vizuális paradigma során jóval nagyobb aktivitásváltozásokat tapasztaltunk az éber, viselkedő macskában az altatott macskához képest. Statikus ingerlés alatt mind a bruttó és nettó aktivitásnövekedés, mind pedig a nettó aktivitáscsökkenés is jóval nagyobb volt az éber macskában. A dinamikus ingerlés által kiváltott aktivitásváltozások szintén jelentősebbek voltak az éber, viselkedő macskában. Dinamikus ingerlés alatt nagyobb aktivitásnövekedést tapasztaltunk a viselkedő macskában, ezzel szemben az altatott modellben ilyen aktivitásváltozást egyáltalán nem láttunk.

Az éber állatokban regisztrált NC neuronok túlnyomó többsége PAN volt ($N = 219$, 63,7%), ennél kevesebb HFN ($N=88$, 25,6%) és TAN ($N=28$, 8,1%) neuront találtunk. Ezzel szemben, az altatott macskában regisztrált neuronok túlnyomó többsége HFN volt ($N=85$, 41,3%), ennél kevesebb PAN ($N=73$, 35,4%) és még kevesebb TAN ($N=43$, 20,9%) NC neuront találtunk. Az éber, viselkedő macskában ezen neuroncsoportok szignifikánsan magasabb alapaktivitást mutattak az altatott macskához képest. Az alacsony alapaktivitásuk miatt kizárt neuronok jelentős százaléka PAN idegsejtnek bizonyult mindkét állatmodellben. Viszont az altatott macskában nem találtunk olyan PAN idegsejtet, melynek alapaktivitása 1 Hz-nél nagyobb lett volna. A HFN és TAN neuroncsoportok alapaktivitása szignifikánsan nagyobbak bizonyult az éber macskában.

Az éber macska kísérletekből 226 LFP felvételt, míg a B altatott kísérletekből összesen 970 LFP regisztrátumot vontunk be az LFP elemzésbe. Minden LFP-t külön-külön elemeztünk öt különböző frekvenciasávban: delta (1-3 Hz), téta (4-7 Hz), alfa (8-13 Hz), béta (14-30 Hz) és gamma frekvenciasávok (31-70 Hz). A páronkénti Wilcoxon összehasonlítás során a vizuális válaszaktivitást az alapaktivitáshoz hasonlítottuk, amely arra mutatott rá, hogy az éber macskákból regisztrált összes LFP 90%-a ($N=207$) szignifikáns aktivitásváltozást mutatott legalább egy vizuális ingerlési kondícióra (statikus, dinamikus) minimum egy frekvenciasávban. Szignifikánsan kevesebb volt a vizuális választ mutató LFP-k aránya (63%-a ($N=609$)) az altatott macskában.

Az éber, viselkedő macskákban a vizuális válaszaktivitást mutató LFP-k aránya a téta frekvenciasávban 43% volt, az alfa sávban 56%, és a béta frekvenciasávban 64%. Ezzel szemben, az altatott állatokban a vizuális válaszaktivitást mutató LFP-k aránya jóval alacsonyabb volt: a téta sávban csak 19%, az alfa sávban szintén 19%, és a béta frekvenciasávban pedig 22% volt. Nem találtunk viszont különbséget a gamma frekvenciasávban a két macskamodell közt, mindkét esetben 23% volt azon LFP-k aránya, amelyek a vizuális ingerlésre mutattak valamilyen aktivitást.

A statikus vizuális ingerlés során kiváltott választ mutató LFP-k aránya jelentősebb volt az éber, viselkedő macskákban (83%) az altatottakhoz képest (63%). A téta frekvenciasávot leszámítva, az összes frekvenciasávban nagyobb volt a vizuális válaszaktivitást mutató LFP-k aránya az éber állatokban. A legjelentősebb különbséget az alfa és beta frekvenciasávokban figyeltük meg: az alfa frekvenciasáv esetében 49% volt éber macskákban, az altatott macskákban ez az arány 24% volt; a béta sávban a szignifikáns válaszaktivitást mutató LFP aránya 49% volt az éber, és 23% volt az altatott macskákban.

Dinamikus vizuális ingerlés során kiváltott válaszaktivitást mutató LFP-k aránya bár kevesebb volt a statikus ingerléshez képest, azért így is jelentős volt (76%). Az altatott macskákban viszont nem tapasztaltunk különbséget a statikus (63%) és dinamikus (64%) vizuális választ mutató LFP-k aránya közt. Hasonló tendenciát figyeltünk meg a dinamikus vizuális ingerlés során kiváltott válaszok arányában, mint a statikus inger során, azaz az éber, viselkedő macskák esetében a válaszaktivitást mutató LFP-k aránya magasabb volt (76%), mint altatottaknál (64%). A különbségek jóval hangsúlyosabbak voltak a téta, alfa és béta frekvenciasávok esetében: a téta sávban 39% volt az éber macskákban, míg csak 19% volt az altatott macskáknál; alfa sávban az arány 34% volt az éber állatoknál, ezzel szemben csak 15% az altatott macskáknál; és a béta sávban 31% volt az éber macskáknál, 21% az altatott macskáknál.

Diszkusszió

A házimacska a vizuális elektrofiziológia egyik klasszikus állatmodellje, melyet széleskörben használnak mind altatott mind éber kísérletekhez is. Mára már köztudott, hogy az altatás befolyásolja a neuronális aktivitást, aminek számos eltérő hatása lehet a különböző agyterületeken. A jelen tanulmány célja az volt, hogy választ kapjunk arra a kérdésre, hogy a két állatmodellből, az altatott, paralizált és éber, viselkedő macskákból regisztrált neuronális

aktivitások (mind az egysejt-aktivitás, mind a helyi mezőpotenciálok szintjén (LFP)) különböznek egymástól vagy sem. Mivel az éber állatok használata a vizuális kísérletek során számos nehézség merül fel, például a hosszadalmas betanulási idő, így felmerül a kérdés, hogy az éber állatmodell nyújtotta előnyök valamint hátrányai egyensúlyban vannak-e.

Az NC neuronok alapaktivitásait vizsgálva jelentős mennyiségben regisztráltunk olyan NC neuront az altatott macskákból, amelynek alapaktivitása extrém alacsony volt, nem haladta meg az 1 Hz-et, ezért ezeket a sejteket, kizártuk a további elemzésből. Ezen kizárt idegsejtek aránya az éber macskákban jóval alacsonyabb volt. Továbbá az altatott macskák NC neuronjainak a statikus és dinamikus ingerlésre adott válaszaktivitása szignifikánsan alacsonyabb volt. A vizuális inger által kiváltott válasz egyértelmű volt az éber macskákban, viszont nem tapasztaltunk ilyen válaszkarakterisztikát az altatott macskák esetében.

Elektrofiziológiai tulajdonságaik alapján a NC neuronokat három csoportba oszthatjuk: fázikusan aktív neuronok (PAN), tónusosan aktív neuronok (TAN) és gyors tüzelésű neuronok (HFN). Az éber állatokban kapott eredményeink összhangban vannak korábbi tanulmányokkal: a regisztrált NC neuronok túlnyomó többsége PAN volt, a HFN és TAN neuronok pedig kevésbé voltak gyakoriak. Ehhez képest az altatott macskákban neuroncsoportok eloszlása eltért. Érdekes módon, nem a PAN neuroncsoport dominált, sőt azt tapasztaltuk, hogy ezen neuroncsoportot a halotán altatás oly mértékben befolyásolta, hogy valid elemzésük nem volt lehetséges. Az altatott macskákból regisztrált NC neuronok legnagyobb többségben HFN idegsejteknek bizonyultak, jóval kevesebb PAN, és még kevesebb TAN idegsejtet találtunk az altatott macskákban.

A két macska modellünk közötti különbségek vizuális inger (dinamikus és statikus stimuláció) során kiváltott LFP-változásoknál is megfigyelhetők voltak. Az éber macskákban regisztrált LFP-k túlnyomó többsége szignifikáns aktivitásváltozásokat mutatott minimum egy vizuális kondíció és egy frekvenciasáv esetén, míg az altatott macskák esetében a vizuálisan kiváltott LFP-változások kevésbé voltak gyakoriak. A statikus és dinamikus vizuális inger során a válaszaktivitások különbségei szintén láthatók voltak, amelyek különösen kifejezők voltak a statikus stimuláció során tapasztaltak esetében.

Az éber macskamodellben a vizuálisan kiváltott LFP aktivitásváltozások magasabb arányát tapasztaltuk minden vizsgált frekvenciasáv (delta, téta, alfa, béta) esetében a gamma kivételével.

A különbség azonban sokkal jelentősebb volt a statikus stimuláció során az alfa és béta frekvenciasávokban, továbbá a dinamikus ingerlés esetében a téta, alfa és béta frekvenciasávokban.

Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a halotán anesztézia jelentős mértékben befolyásolta a NC-t működését. A halotán nemcsak a NC neuronok alapaktivitását és vizuális válaszaktivitását csökkentette, de szignifikánsan csökkentette a vizuális inger által kiváltott LFP válaszokat is. Gyakorlatilag az egész PAN populáció eltűnt az altatott modellből. Ezek a különbségek azonban kevésbé nyilvánvalóak az alacsony frekvenciájú jelek, LFP-k esetében.

Következtetés

Eredményeink azt mutatják, hogy a halotán anesztézia jelentős mértékű hatással van a macska NC-ra, amely mind a neuronális aktivitásában, mind pedig a vizuálisan kiváltott LFP változások esetében is megmutatkozott. A halotán oly mértékben csökkentette a NC neuronok vizuális válaszkészségét és alapaktivitását, hogy a NC legnagyobb idegsejt csoportjának, a fázikusan aktív neuronoknak (valószínűleg a közepesen tüskés neuronoknak felel meg) a vizsgálata szinte lehetetlen volt azok rendkívül alacsony aktivitása miatt. A vizuális ingerlés által kiváltott LFP-aktivitásváltozások esetében is kisebb, de így jelentős mértékű különbséget tapasztaltunk a két macskamodell között. A vizuális ingerlés (mind statikus, mind dinamikus ingerlés esetén) alatt a szignifikáns LFP válaszok aránya sokkal kisebb volt az altatás során. Eredményeink tehát azt mutatják, hogy bár az éber, viselkedő állatmodellek alkalmazása nehézséges és hosszadalmas, mégis az általuk nyújtott előnyök meghaladják ezen hátrányokat. Így tehát az éber állatmodellek alkalmazása sokkal kifizetődőbbek tűnik a vizuális elektrofiziológiai kísérletekben.

Köszönetnyilvánítás

Elsősorban szeretném kifejezni legmélyebb hálámat témavezetőm Dr. Nagy Attila felé, aki témavezetőmként segített végig a PhD képzésem alatt. Tisztelettel köszönöm Prof. Dr. Jancsó Gábornak, hogy lehetőséget adott, hogy részt vehessek az Idegtudomány PhD alprogramban, valamint Prof. Dr. Sály Gyulának, az intézet vezetőjének, hogy ezeket az éveket az SZTE ÁOK Élettani Intézetében tölthettem.

Nagyon hálás vagyok azért, hogy olyan emberekkel dolgozhattam együtt, akik szebbé tették a mindennapokat, és akikre mindig támaszkodhattam, név szerint Dr. Giricz Zsófiának, Dr. Pusztai Andrásnak, Dr. Pertich Ákosnak és Dr. Óze Attilának. Külön köszönettel tartozom Dr. Barkóczi Balázsnak, aki a korai kutatói munkámtól kezdve segített, és észrevételeivel, tanácsaival segítette munkámat.

Köszönetet szeretnék mondani Dr. Bodosi Balázsnak és Dr. Eördegh Gabriellának, akik segítettek PhD munkám során, valamint Dr. Kelemen Andrásnak az LFP elemzésben nyújtott hatalmas segítséget. Köszönettel tartozom Kiss Ádámnak az LFP elemzésben és az elkészült közleményünk nyújtott rengeteg segítségéért. Szeretném megköszönni továbbá Liszli Péternek a technikai és informatikai háttér biztosítását. Valamint hálás köszönettel tartozom Dósai Gabriellának az éber kísérletek során a laboratóriumi csapatmunkáért és technikai segítségéért.

Szeretném megköszönni az SZTE ÁOK Élettani Intézetben dolgozónak a barátságos légkört, különösen szeretném megköszönni Dr. Büki Alexandrának, Dr. Benyhe Andrásnak, Dr. Kaposvári Péternek és Dr. Lelkes Zoltánnak.

A leghálásabb azonban a szüleimnek vagyok, akik mindig mellettem álltak és folyamatos szeretetükkel és támogatásukkal segítettek az utamon.

Köszönettel tartozom barátaimnak is a szüntelen támogatásukért és bátorításukért, név szerint Pap Szabinának, Dr. Timár Zitának, Steiger Andreának and Dr. Zarnócz Tamásnak. Különösen köszönöm Kozocsay Grétinek, aki mindig mellettem állt és akire mindig is hűgömként tekintettem.

Kutatásainkat a University of Szeged Grant SZTE-ÁOK-KKA Grant No. 2019/270-62-2 és az SZTE SZAOK-KKA-SZGYA Grant no: 2023/5S479 támogatta.

A tézis alapját képező közlemény

- I. Barkoczi B, Nagypál T, Nyujtó D, Katona X, Eördegh G, Bodosi B, Benedek G, Braunitzer G, Nagy A Background activity and visual responsiveness of caudate nucleus neurons in halothane anesthetized and in awake, behaving cats, *Neuroscience* 356 (2017) 182-192
IF: 3.382
- II. Nyujtó D, Kiss A, Bodosi B, Eördegh G, Tót K, Kelemen A, Nagy A Visually evoked local field potential changes in the caudate nucleus are remarkably more frequent in awake, behaving cats than in anesthetized animals. *Physiol Internat* in Press (2023)
IF: 1.4

Other publications

- I. Puszta A, Katona X, Bodosi B, Pertich Á, Nyujtó D, Braunitzer G, Nagy A Cortical Power-Density Changes of Different Frequency Bands in Visually Guided Associative Learning: A Human EEG-Study. *Front Hum Neurosci.* 12 (2018) 188
- II. Puszta A, Pertich Á, Katona X, Bodosi B, Nyujtó D, Giricz Z, Eördegh G, Nagy A Power-spectra and cross-frequency coupling changes in visual and Audio-visual acquired equivalence learning. *Sci Rep* 9 (2019) 9444
- III. Puszta A, Pertich Á, Giricz Z, Nyujtó D, Bodosi B, Eördegh G, Nagy A Predicting Stimulus Modality and Working Memory Load During Visual- and Audiovisual-Acquired Equivalence Learning. *Front Hum Neurosci* 8 (2020) 569142
- IV. Eördegh G, Pertich Á, Tárnok Z, Nagy P, Bodosi B, Giricz Z, Hegedűs O, Merkl D, Nyujtó D, Oláh S, Óze A, Vidomusz R, Nagy A Impairment of visually guided associative learning in children with Tourette syndrome. *PLoS One* 15 (2020) e0234724.