

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Biológiai és Sportbiológiai Doktori Iskola

Szabályozásbiológiai Program

A figyelem és a munkamemória kolinerg modulációjának vizsgálata magatartásfarmakológiai módszerekkel rhesus majmokban

PhD értekezés

Oláh Vilmos József

Témavezető:

Dr. Hernádi István

habilitált egyetemi docens

Témavezető aláírása

Iskolavezető aláírása

PÉCS, 2022

TARTALOMJEGYZÉK

1. FONTOSABB RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
2. BEVEZETÉS	5
2.1. A figyelmi funkciók és a munkamemória biológiai alapjai.....	5
A figyelmi funkciók	5
A munkamemória.....	6
A kolinerg rendszer szerepe a figyelem és a munkamemória működésében	8
A figyelem és a munkamemória zavarai demenciában	9
A kolinerg rendszer diszfunkciói Alzheimer kórban.....	10
Az Alzheimer kór gyógyszeres kezelése.....	11
2.2. A figyelem és munkamemória mérésére alkalmas állatkísérletes modellek.....	12
Pszichomotoros vigilancia teszt	13
Késleltetett minta–felismerési feladat	14
Állatkísérletes magatartásfarmakológiai modellek	15
A szkopolaminnal létrehozott farmakológiai amnézia modell	17
3. PROBLÉMAFELVETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK	19
4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	21
4.1. Kísérleti állatok	21
4.2. Magatartási paradigmák.....	21
Pszichomotoros vigilancia teszt	21
Késleltetett minta–felismerési feladat	24
4.3. Kísérleti protokoll és kezelések.....	27
4.4. Statisztikai elemzés	28
Pszichomotoros vigilancia teszt	28
Késleltetett minta–felismerési feladat	30
5. EREDMÉNYEK.....	31
5.1. Kolinerg ágensek figyelemre gyakorolt hatásainak vizsgálata PVT feladatban	31
A várakozási idő hatása a teljesítményre és a reakcióidőre PVT feladatban.....	31
A szkopolamin és a donepezil hatása az átlagos teljesítményre és a reakcióidőre.....	31
A kezelések hatása a reakcióidő–eloszlásra	34
A várakozási idő hatása a reakcióidő–eloszlásra.....	36

5.2. Kolinerg ágensek munkamemóriára gyakorolt hatásainak vizsgálata késleltetett minta–felismerési feladatban.....	38
A késleltetési idő hatása a kontroll kezelésben	38
Az alkalmazott farmakológiai kezelések és a késleltetési idő hatása a teljesítményre.....	38
Az alkalmazott farmakológiai kezelések és a késleltetési idő hatása a reakcióidőre	42
6. DISZKUSSZIÓ.....	46
6.1. Kolinerg ágensek figyelemre gyakorolt hatásainak vizsgálata PVT feladatban	46
6.2. Kolinerg ágensek munkamemóriára gyakorolt hatásainak vizsgálata késleltetett minta–felismerési feladatban.....	51
6.3. Összefoglaló következtetések	55
7. A DOLGOZAT TÉZISEI.....	58
8. ÖSSZEFOGLALÁS.....	60
9. SUMMARY.....	63
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	66
11. IRODALOMJEGYZÉK.....	67
12. SAJÁT PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK.....	81
12.1. Az értekezés témakörében megjelent publikációk	81
12.2. Egyéb témában megjelent publikációk.....	81
12.3. Az értekezés témakörében megjelent konferencia előadások és absztraktok.....	81
12.4. Egyéb témában megjelent konferencia előadások és absztraktok.....	82

1. FONTOSABB RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACh – Acetylcholine - Acetilkinolin

AChE – Acetylcholinesterase - Acetilkinolin-észteráz enzim

AD – Alzheimer's disease, Alzheimer kór

A β – Béta-amiloid protein

ChAT – Cholin acetyltransferase - Kolin-acetil-transzferáz

dIPFC – Dorsolateral Prefrontal Cortex, dorzolaterális prefrontális kéreg

DMTS – Delayed Matching To Sample task, késleltetett minta-felismerési feladat

FP – Foreperiod, várakozási idő

IM – Intramuscularis, izomba történő beadási út

LSD – Least Significant Difference, legkisebb szignifikáns differencia

LTM – Long Term Memory, hosszútávú memória

mAChR – Muscarinic Acetylcholine Receptor, muszkarinos acetilkinolin receptor

nAChR – Nicotinic Acetylcholine Receptor, nikotinos acetilkinolin receptor

MMSE – Mini-Mental State Examination, Mini Mentál Teszt

NFT – Neurofibrillary tangle, neurofibrilláris fonadék

NMDA – N-methyl-D-aspartate, N-metil-D-aszpartát

PFC – Prefrontal Cortex, prefrontális kéreg

PR – Performance Rate, teljesítmény (a módosított PVT feladat esetében)

PVT – Psychomotor Vigilance Task, pszichomotoros vigilancia teszt

rANOVA – Repeated-Measures Analysis of Variance, ismételt mérések varianciaanalízis

RT – Reaction Time, reakcióidő

STM – Short Term Memory, rövid távú memória

WHO – World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet

WM – Working Memory, munkamemória

2. BEVEZETÉS

2.1. A figyelmi funkciók és a munkamemória biológiai alapjai

A figyelmi funkciók

A figyelem az a képesség, amely a megfelelő feldolgozás céljából lehetővé teszi a környezetből származó bizonyos információk (ingerek) szelektív észlelését. A figyelmi funkciók a memóriához kapcsolódva a tanulási folyamatok egyik meghatározó elemét képezik, ahol az agy különböző figyelmi rendszereinek optimális működése meghatározó szerepet játszik a környezeti ingerek feldolgozásában. A figyelmi rendszerek a memóriához hasonlóan külön alrendszerekre bonthatók, amelyek különálló, de egymással összefüggő funkciókat hajtanak végre. A figyelmet nem, mint egy különálló agyterület által irányított, hanem mint egy hálózat közös működése által létrejövő funkciót határozzuk meg.

Posner és Petersen funkcionális és bizonyos mértékig anatómiailag meghatározható különbségek alapján különítették el egymástól a fenntartott figyelmet és a szelektív figyelmet (Posner és Petersen 1990). Számos kutató foglalkozott még a figyelem pszichológiai modelljeinek meghatározásával és a figyelem irányításában résztvevő neuropszichológiai folyamatok feltárásával, melyek közül sok esetben Shiffrin és Schneider vizsgálatait vették alapul (Hasher és Zacks 1979; Norman és Shallice 1986; Shiffrin és Schneider 1977). A figyelmi funkciókat leíró modellek felülvizsgálatával a figyelmet később három kategóriába sorolták: 1) szelektív figyelem és figyelemi váltás 2) fenntartott figyelem és vigilancia 3) megosztott figyelem (Perry 1999).

A szelektív figyelem egyetlen releváns ingerre történő fókuszálást tesz lehetővé, az irreleváns vagy zavaró ingerek figyelmen kívül hagyásával, melyben a posterior parietális kérgi hálózatok az orientálást és a figyelemi váltást, a bazális ganglionok pedig a válasz szelekcióját modulálják. A fenntartott figyelem a hosszabb ideig tartó fókuszálás képességét teszi lehetővé, melyben a jobb oldali frontoparietális agykérgi rendszernek van szerepe. A megosztott figyelem az egynél több releváns ingerre vagy folyamatra történő összpontosítást teszi lehetővé, melyben a dorsolaterális prefrontális kéregnek és az anterior cinguláris kéregnek van meghatározó szerepe (Coull és mtsai. 1996; Lewin és mtsai. 1996; Pardo és mtsai. 1991; Perry 1999; Posner és Petersen 1990).

A figyelmi funkciók azonban nem csupán az adott pillanatban érzékelhető ingerek feldolgozásában vesznek részt. A környezet eseményei között előfordulnak olyan elemek, amik bizonyos valószínűséggel egy meghatározott időpillanatban megtörténhetnek. Az ilyen események az előfordulásuk valószínűségének és a megjelenésük idejének a függvényében, az

éberség gyors, fázisos növekedését váltják ki, ami lehetővé teszi a nagy valószínűséggel, ill. rövid időn belül megjelenő ingerre történő gyors reakciót.

A figyelem biztosítja a bizonyos időskálán belül várható eseményekre történő szenzoros és motoros felkészülést. Az expektancia (vagy időbeli orientáció) a figyelem azon állapota, ami nem feltétlenül akaratlagosan vagy tudatosan, felkészíti az idegrendszert arra, hogy egy esemény mikor és milyen valószínűséggel következhet be (Nobre és van Ede 2018). A várható eseményekre való felkészülésben az agy szenzoros és motoros (Brunia 2003; Brunia és mtsai. 2011) területei valamint a premotoros és parietális területek egyaránt szerepet kapnak (Coull és Nobre 1998).

Ezek alapján elmondható, hogy a figyelmi funkciók az adott időben történő események feldolgozásában, valamint a még meg nem történt események előre jelzésében egyaránt kiemelt jelentőséggel bírnak.

Az környezeti ingerek észlelésének feltétele a figyelmi funkciók optimális működése, azonban az ingerek észlelése után az információ tárolásában és a viselkedés szervezésében már a munkamemóriának van kiemelkedő jelentősége.

A munkamemória

Ahhoz, hogy az emberek és az állatok a környezet ingereire megfelelő válaszokat tudjanak adni, az idő múlásával is fenn kell tartani a környezetről és annak változásairól alkotott belső reprezentációkat. Ezen belső reprezentációk fenntartását a memória biztosítja. A tanult elemek időbeli megtartása alapján rövid távú-, munka-, valamint hosszú távú memória létezését feltételezik (Alain és mtsai. 1998; Atkinson és Shiffrin 1977; Cowan 2008; Rosenzweig és mtsai. 1993).

A hosszú távú memória (long term memory, LTM) nagy mennyiségű információ, akár évekig történő tárolását teszi lehetővé. Ezzel szemben a rövid távú memória (short term memory, STM) kisebb mennyiségű információ, rövid ideig (másodpercekig) és könnyen hozzáférhető állapotban történő tárolására alkalmas (Atkinson és Shiffrin 1977). Régóta ismert, hogy az STM-ben tárolt információk nem feltétlenül jutnak el a tudatosulásig, inkább a tudatosulás szintjétől függetlenül a neuronok sejtaktivitásában és tüzelési mintázatában reprezentálódnak (Hebb 1949).

A rövid- és hosszú távú memória kialakításában eltérő agyi területek vesznek részt. Az LTM kialakulásában a mediális temporális lebeny struktúráinak, mint a hippocampus, az entorhinális-, perirhinális- és parahippocampális kéreg, kiemelt jelentőséget tulajdonítanak

(Squire és Zola–Morgan 1991). Ezzel szemben az STM a hippocampus mellett a prefrontális kéreghez köthető (Dunnett és mtsai. 1990; Funahashi és mtsai. 1993).

A munkamemória (working memory, WM) esetében az információ gyors hozzáférhetősége lehetővé teszi az emléknymok azonnali felhasználását a viselkedés tervezésében és kivitelezésében (Cowan 2008; Miller és mtsai. 1960). A WM koncepciójának megalkotásában Baddeley és munkatársai (1974, 1986) munkássága volt meghatározó. Kimutatták, hogy a WM több modalitás esetében is megnyilvánulhat, mint pl. a verbális (fonológiai) WM valamint a vizuális és térbeli WM, amiket a végrehajtó funkciók kapcsolnak össze (Baddeley 1974, 1986). A koncepcióhoz később ún. epizodikus puffer néven egy újabb, negyedik, korlátozott kapacitású komponenst soroltak, aminek szintén a verbális és a vizuális területek közötti információk összekapcsolásában valamint az időrendiségében, és az egyéb területekhez nem sorolható információk tárolásában van szerepe (Baddeley 2000, 2010).

A cselekvés szervezésében szerepe lehet az LTM–nek is, amely hozzájárulhat a WM terhelésének csökkentéséhez. Azon információk melyek az LTM–ben tárolódnak, de a mindennapi tevékenység részét képezik a viselkedés meghatározásakor a WM–en keresztül kerülnek előhívásra (Ericsson és Kintsch 1995). A WM teljesítményében és megfelelő működésében kiemelt szerepet kapnak a hozzá kapcsolódó figyelmi funkciók (Engle és mtsai. 1999; Unsworth és Engle 2007). Cowan és munkatársai (1988, 1992, 2001, 2008) szerint a WM kialakításához az LTM–ben tárolt információk is hozzájárulnak. Továbbá a WM tartalma az idő múlásával, frissítés hiányában folyamatosan elvész, illetve újabb tartalmakra cserélődik. Ezek alapján elmondhatjuk, hogy a WM–et nem lehet tökéletesen elkülöníteni a többi memóriarendszertől, így az LTM és a figyelmi funkciók egyaránt összekapcsolódnak a WM–mel.

A WM nagy jelentőséggel bír a magatartás komplex szervezésében. A fent leírt konceptuális megközelítés mellett a WM működését a tranziens neuronális szinkronizációval hozzák összefüggésbe (Mamashli és mtsai. 2021). A magasabb rendű információk, mint a szabályok és célok reprezentációja valószínűleg a prefrontális kéregben (prefrontal cortex, PFC) míg az ingerspecifikus reprezentációk a posterior (parietális) kérgi területeken kódolódnak. Így a WM alapvető megjelenési formái a PFC és más agyi régiók aktivitásának szinkronizációjával jöhetnek létre. A WM tehát felülről, a PFC irányából modulált, ami a feladat szempontjából releváns információk felerősítésével, illetve az irreleváns ingerek figyelmen kívül hagyásával történhet, így módosítva és szelektálva a posterior kérgi területekről származó az információkat azáltal, hogy a PFC meghatározza a lehetséges kimenetek közül az adott kontextusban leginkább célravezetőt (D’Esposito és Postle 2015).

A WM működését tehát a megfelelő figyelmi funkciók és az LTM egyaránt befolyásolják, melyhez a prefrontális és parietális kérgi területek aktivitásának összehangolt működése szükséges.

A kolinerg rendszer szerepe a figyelem és a munkamemória működésében

A kolinerg rendszernek és az acetilkolin (ACh) neurotranszmitternek alapvető szerepet tulajdonítanak a figyelmi (Lawrence és Sahakian 1995) és a memória (Drachman 1974) funkciók kialakításában egyaránt. Tanulmányok kimutatták a frontális kéregben található ACh-receptorok jelentőségét olyan figyelmi funkciókban, mint a szelektív figyelem és az időbeli orientáció (Goard és Dan 2009; Parasuraman és mtsai. 2005; Parikh és mtsai. 2007). Az idő múlásához köthető figyelmi funkciók megfelelő működésében a kolinerg rendszer mellett kiemelt jelentősége van a nigro–striatális dopaminerg pályarendszernek, ami egy (másodperc–perc tartományban működő) „belső óra” működését teszi lehetővé. Ezen két rendszer (kolinerg és dopaminerg) kapcsolata egy fronto–striatális körön keresztül biztosítja az időérzékelés és az időintervallumok megkülönböztetésének alapját (Meck 1996).

Parikh és munkatársai rágcsláló modellen végzett kísérleteik alapján leírták az inger által kiváltott prefrontális kérgi ACh tranziensek szerepét az ingerek detektálásában. Kolinerg tranziens alatt, az inger észlelésének következtében a PFC-ben kialakuló, átmeneti, rövid ideig (másodpercekig) tartó, ACh felszabadulás által modulált sejtaktivitás-növekedést értjük. A kolinerg tranziensek időbeli dinamikáját az inger és a jutalom között eltelt idő határozza meg, azonban az eltelt idő a kolinerg tranziensek maximális amplitúdójára nincs hatással. A kolinerg tranziensek időbeli lefolyását a szinaptikus ACh szint befolyásolhatja. Az inger sikeres észlelése előtt patkányokban, ACh-érzékeny mikroelektrodok segítségével elektrokémiai mérésekben az extracelluláris ACh szint folyamatos csökkenése volt kimutatható a mediális PFC-ben, míg a nem észlelt ingereket a szinaptikus ACh szint folyamatos növekedése előzte meg (Hasselmo és Sarter 2011; Parikh és mtsai. 2007; Parikh és Sarter 2008). Tehát a ACh-szint időbeli dinamikája fontos szerepet játszhat az ingert megelőző és az inger észlelése közben mutatózó figyelmi funkciók kialakításában.

Az ACh memóriában betöltött szerepét támasztja alá az úgynevezett neurokognitív zavarok (korábbi néven: demenciák), így az Alzheimer-kór (Alzheimer's disease, AD) kialakulásának kolinerg hipotézise is (Bartus és mtsai. 1982). Továbbá, hogy az AD esetében mutatózó kolinerg deficithez köthető memóriazavarok antikolinerg farmakológiai kezelésekkel modellezhető (Klinkenberg és Blokland 2010). A figyelmi funkciók működésén kívül a WM működéséhez is nélkülözhetetlen a kolinerg kortikális kapcsolatok (bazális előagyi

kolinerg magvak – hippocampus – neocortex) integritása. Számos rágcsálókön végzett kísérlet is alátámasztja, hogy a bazális előagyi kolinerg magvak léziója zavarokat okoz a WM működésében (Dunnett 1990; Dunnett és mtsai. 1990; Hodges és mtsai. 1991; Roberts és mtsai. 1992). A WM teljesítményében a nikotinos (nAChR) és a muszkarinos (mAChR) ACh receptoroknak egyaránt szerepe lehet: a nACh receptorokat az inger és a viselkedési válasz között eltelt időhöz, vagyis a késleltetéshez, míg a mACh receptorokat a WM általános működéséhez kötik (Granon és mtsai. 1995; McGurk és mtsai. 1991; Vidal 1994; Vidal és Changeux 1993).

Az ACh szerepe is agyi régióként és receptor altípusonként eltérő lehet. Az ACh a hippocampusban az új információk feldolgozásában (a WM-en keresztül), a perirhinális kéregben a felismerési folyamatokban, a parietális kéregben a válaszok orientációjának *top-down* regulációjában, míg a szenzoros területeken a jel–zaj arány javításában vesz részt. Tehát az ACh-nak kiemelt szerepe van az ingerek optimális feldolgozásában (Klinkenberg, Sambeth, és Blokland 2011).

A figyelem és a munkamemória zavarai demenciában

A fenntartott figyelem és éberség biztosítja az adott ideig tartó, megszakítás nélküli összpontosítást egy környezeti ingerre. A fenntartott figyelem az inger megváltozására történő reagálás gyorsaságával, vagyis a reakcióidővel mérhető (Parasuraman és Haxby 1993; Wilkins és mtsai. 1987). A kognitív hanyatlásban szenvedő betegek átlagosan lassabb reakcióidővel rendelkeznek mint a kontroll csoportnak megfelelő egészséges idős személyek, továbbá a betegek reakcióidő adatai nagyobb variabilitást mutatnak, és az az egyének közötti különbségek is jelentősek (Gorus és mtsai. 2008). Továbbá, szemben a fiatal vagy az egészséges idős önkéntesekkel, az AD-ban érintett betegek nem mutatnak reakcióidő javulást abban az esetben sem ha egy figyelmeztető inger előre jelzi a célingert, ami az éberség gyors és adaptív modulációjának hiányára utal (Tales és mtsai. 2002). Emellett, szekvenciális auditoros paradigmában az AD-ban érintett betegek lassabban reagálnak a korai célingerekre (gyorsan, váratlanul érkező ingerekre) az egészséges kontroll csoport tagjaihoz képest (Golob és Starr 2000). Ezek alapján az éberség és az időbeli orientáció csökkenése az AD egy jellemző tünete, amit megfelelő, a figyelmi rendszerre optimalizált tesztekkel a reakcióidő változásán keresztül lehet kimutatni.

A késleltetett minta–felismerési feladat (Delayed Matching To Sample task, DMTS) lehetővé teszi a WM késleltetésfüggő működésének és zavarainak vizsgálatát. Az AD-s betegek átlagosan rosszabb teljesítményt mutatnak a DMTS tesztben, mint a korban illesztett

kontroll csoport tagjai. A DMTS tesztben a késleltetési idő növekedésével az egészséges önkéntesek és az AD-vel élő betegek is valamilyen mértékű teljesítményromlást mutatnak. A vizsgálati eredmények alapján feltételezik, hogy az AD korai szakaszában a vizsgálatba bevont résztvevők gyorsabb felejtési rátát mutatnak (Hart és mtsai. 1988; McDonald és Overmier 1997). Az előrehaladott állapotban lévő AD-vel élő betegek esetében a teljesítmény általánosságban rosszabb, azonban a memória időbeli degradációja az egészséges alanyokhoz hasonló trendet mutat (Kopelman 1985; Money, Kirk, és McNaughton 1992). Ebből arra következtetnek, hogy az AD előrehaladott állapotban elsősorban a feladat elsajátításának képességét, valamint a figyelmet csökkenti, azonban az idő múlásával a felejtés mértéke normális ütemű. Ez összhangban áll azokkal a kutatási eredményekkel, miszerint az AD betegséggel kapcsolatos tünetek megjelenése nagyban köthető a figyelmi rendszerekben bekövetkező deficitekhez (Grady és mtsai. 1989; Parasuraman és mtsai. 2005; Parasuraman és Haxby 1993; Scinto és mtsai. 1994; White és Ruske 2002).

A kolinerg rendszer diszfunkciói Alzheimer kórban

Neurokognitív zavarokban több neurotranszmitter rendszer is érintett lehet. A demenciát okozó Alzheimer kór esetében például a kolinerg rendszer zavarainak tulajdonítanak kiemelt jelentőséget, ami nem meglepő a kolinerg rendszer diszfunkciójának következtében jelentkező figyelmi és memória deficitek ismeretében (Blokland 1995; Everitt és Robbins 1997; White és Ruske 2002).

A kolinerg rendszert érintő sejtszintű patológiás élettani folyamatok, mint pl. az ACh szintézisért felelős enzim a kolin-acetil-transzferáz (ChAT) csökkent mennyisége (Bowen és mtsai. 1976; Perry és mtsai. 1977), a csökkent agykérgi ACh kibocsátás (Rylett, Ball, és Colhoun 1983), a bazális előagyi Meynert-féle mag kolinerg idegsejtjeinek pusztulása (Whitehouse és mtsai. 1982) valamint az ACh receptorok gátlásával előidézhető memória zavarok (Drachman 1974) adják az AD kolinerg hipotézisének az alapját (Francis és mtsai. 1999). Azonban az előbb felsorolt, a kolinerg rendszer diszfunkcióit jellemző markerek megjelenése, mint pl. a ChAT enzim mennyiségének csökkenése csak a betegség előrehaladott állapotában mutatható ki. A korai stádiumú (vagy enyhe kognitív zavarban szenvedő) betegek esetében ezek a jellemzők még nem jelentősek (Davis 1999; DeKosky és mtsai. 2002). Azonban a hippocampus kolinerg bemeneteinek kimerülése az AD korai szakaszában kezdődik meg (Craig és mtsai. 2011). Ezek alapján az AD, a kolinerg rendszer csökkent működésével párhuzamosan jelenik meg, amit feltétlenül figyelembe kell venni a betegséget modellező állatkísérletes eljárások kidolgozása során.

Ezek alapján, az AD állatkísérletes modellezése esetén figyelembe kell venni, hogy az AD kialakulásának, valamint a figyelmi és memória rendszerek zavarának hátterében több kolinerg rendszert érintő károsodás is kimutatható, amely károsodások az életkor és a betegség progressziójának előrehaladtával folyamatosan nőnek.

Az Alzheimer kór gyógyszeres kezelése

Az AD tüneteinek enyhítésére, szimptomatikus kezelésként jelenleg két eltérő támadáspontú farmakológiai kezelés érhető el. Az egyik csoportba az acetilkolin észteráz (acetylcholinesterase, AChE) enzim blokkolók (tacrin, donepezil, galantamin, rivastigmin), míg a másikba a glutamáterg NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonisták közé sorolható memantin tartozik.

Mivel az AD esetében kimutatható a kolinerg neuronok diszfunkciója és pusztulása, már az 1980-as években megkezdődött a kolinerg támadáspontú farmakológiai kezelések kiterjedt kutatása, majd gyógyszerként való alkalmazása, aminek alapjául az AD kolinerg hipotézise szolgált (Bartus és mtsai. 1982; Whitehouse és mtsai. 1986). A kolinerg neurotranszmisszió javítása érdekében különféle kezelési stratégiákat vizsgáltak, mint például az ACh szintézis fokozása, a preszinaptikus ACh felszabadulás serkentése, a kolinerg receptorok stimulálása vagy az ACh szinaptikus részben történő lebomlásának lassítása. Az AD jelenleg elérhető szimptomatikus gyógyszeres terápiájaként alkalmazott AChE blokkolók hatékonysága szintén a kolinerg hipotézist támasztja alá (Hampel és mtsai. 2018). Az AChE felelős a szinaptikus részben jelenlévő ACh lebontásáért, így ezen enzim gátlásával növelhető a szinapszisokban rendelkezésre álló ACh mennyisége. A kutatott gyógyszer hatásmechanizmusok közül a hatékonyság és a mellékhatások lehetőségének figyelembe vétele mellett az AChE blokkolók bizonyultak a legmegfelelőbb gyógyszer jelöltnek (Doody és mtsai. 2001). Az AChE blokkolók hatásosnak bizonyultak az AD kognitív és egyéb viselkedési tüneteinek enyhítésében is (Cummings 2000; Rogers és mtsai. 1998; Tariot és mtsai. 2000). Több tanulmány eredményei alapján az AChE gátlók (donepezil, rivastigmin, galantamin) rövid távú alkalmazás esetén hasonló hatékonyságot mutatnak a neuropszichológiai teszteken elért eredmények esetében (Scarpini, Schelterns, és Feldman 2003). Azonban a betegek egy részénél fellépő gyógyszerintolerancia és a gyógyszerek pozitív hatásának idővel történő csökkenése vagy elmaradása miatt további kezelési lehetőségek kidolgozása indokolt (Lane és mtsai. 2004).

A glutamát a központi idegrendszer fő serkentő neurotranszmittere. Az NMDA-típusú ionotrop glutamáterg receptorok a hosszú távú potenciációban betöltött szerepükön keresztül meghatározó hatással vannak a tanulási és memória folyamatokra (Bliss és Collingridge 1993;

Sucher 1996). Az AD pathogenezisének első szakaszában az NMDA receptorok túlzott aktivitása mutatható ki, ami ugyan serkenti a hosszú távú potenciáció kialakulását (Collingridge és mtsai. 2013), azonban a fellépő túlzott mértékű intracelluláris kalcium-szint növekedés excitotoxikus hatású és a kérgi neuronok pusztulásához vezet (Greenamyre és Young 1989). A memantin egy nem kompetitív NMDA-receptor antagonist, amely irodalmi adatok alapján megakadályozza az NMDA receptor kóros túlzott aktivációját (Parsons és mtsai. 2007; Zajaczkowski és mtsai. 1997) és védelmet nyújthat a sejtek túlzott és szükségtelen aktivitása miatt kialakuló excitotoxikus hatásokkal szemben (Greenamyre és Young 1989). Ezen mechanizmusokon keresztül a memantin javítja a tanulási és memória folyamatokat. A memantin térbeli tanulásra gyakorolt pozitív hatását az AChE gátló donepezilhez hasonlóan számos alkalommal igazolták állatkísérletes körülmények között (Minkeviciene és mtsai. 2004, 2008; Yamada és mtsai. 2005).

2.2. A figyelem és munkamemória mérésére alkalmas állatkísérletes modellek

A neurokognitív zavarok kezelésére kifejlesztett új farmakológiai ágensek teszteléséhez elengedhetetlen fontosságú az állatkísérletek végzése. Az állatkísérletek kettős célt szolgálnak, egyrészt a kapott eredményekből indirekt módon következtetéseket lehet levonni a betegség hátterében zajló idegrendszeri folyamatokról, másrészt lehetővé teszik az alkalmazott kezelések hatékonyságának (és esetleges mellékhatásainak) vizsgálatát.

A preklinikai állatkísérletes betegségmodellek nagy változatosságot mutatnak. Az állatkísérletes modellezés esetében a felhasznált állatok zöme rágcsáló, amit a gyors életciklus és szaporaság, könnyű felhasználhatóság, könnyű tarthatóság és nem utolsósorban az alacsony tartási költségek indokolnak. Rágcsálók esetében a memória funkciók vizsgálatára számos (már validált) magatartási paradigma áll rendelkezésre, mint például az új tárgy felismerési teszt, a Morris-féle vízi útvesztő, az Y vagy T labirintus valamint a sugárkaros labirintus (Götz és Ittner 2008).

Azonban az állatkísérletes modellek kidolgozásánál alapvető fontosságú, hogy a felhasználni kívánt modell minél nagyobb hasonlóságot mutasson a humán megbetegedéssel, így a lehető legmegbízhatóbb eredményeket szolgáltatassa egy gyógyszerjelölt vegyület hatásosságát illetően (McDonald és Overmier 1997). A hatóanyagok főemlős modellen történő tesztelése a rágcsálóknál jóval magasabb predikciós hatékonysággal bír amit a kisebb genetikai távolság és az idegrendszer hasonló felépítésén túl az állatok számára elsajátítható non-verbális magatartási tesztek humán vizsgálatokhoz való hasonlósága is alátámaszt (Herculano-Houzel 2009; Kaiser és Feng 2015; Passingham 2009). Ebből adódóan a rágcsálókon végzett

kutatásokat követően mindenképpen indokolt a gyógyszerjelölt vegyületek nem emberszabású főemlős modellen történő tesztelése is. A neurokognitív zavarok vizsgálatához, számos magatartásvizsgálati paradigmát fejlesztettek ki, illetve optimalizáltak (a humán gyakorlatban használt tesztekben kiindulva) főemlősökre. Ilyenek a figyelem mérésére alkalmazott reakcióidő alapú paradigmák, vagy a különböző rövidtávú memória feladatok, mint a DMTS, vagy a vizuális térbeli páros asszociációs feladat, melyben az ingereknek és/vagy azok helyének a memóriában történő tárolása és felidézése a cél (Weed és mtsai. 1999).

A neurokognitív zavarok modellezéséhez rágcsálókban számos lehetőség kínálkozik, mint a spontán, genetikailag módosított, vagy léziós modellek (Götz és Ittner 2008). Főemlősök esetében azonban jóval kisebb számú genetikailag módosított modell áll rendelkezésre, a léziós modellek pedig magas költségekkel járnak. Azonban rágcsálók és főemlősök esetében is könnyen és költséghatékonyan alkalmazhatók a tranziens farmakológiai manipuláción alapuló demencia-modellek. A magatartásfarmakológiai modellek esetében valamilyen rontó hatású kezelés alkalmazásával lehet elérni a modellezni kívánt betegségre jellemző kognitív deficitet (Klinkenberg és Blokland 2010).

Pszichomotoros vigilancia teszt

A viselkedés meghatározásának szempontjából lényeges ingerekre való gyors reagálás képessége az egyén figyelmi állapotának függvénye. A fenntartott figyelem mérésére széles körben elterjedt módszer a reakcióidő alapú tesztek alkalmazása. A reakcióidő mérésén alapuló feladatok különböző változatai felhasználhatók olyan tényezők mérésére, amelyek befolyásolják az alany általános figyelmét és éberségét így modellezve a kognitív képességeket rágcsálók (Robbins 2002), nem-humán főemlősök (Baxter és Voytko 1996), vagy emberek (beleértve a neurokognitív betegségekben érintetteket is) esetében (McGuinness és mtsai. 2010). Például, a módosított pszichomotoros vigilancia teszt (Psychomotor vigilance test, PVT) során az alanyoknak észlelniük kell és gyors reakciót adni egy megjelenő ingerre, melyet egy korábbi figyelmeztető vagy jelző inger előz meg. Az PVT feladatból nyert eredményt (amiből következtetni lehet az alany figyelmi funkcióinak állapotára) a neurokognitív megbetegedéseken kívül más tényezők is befolyásolhatják, mint például az alvásmegvonás (Lim és Dinges 2008), az életkor (Blatter és mtsai. 2006), valamint farmakológiai kezelések hatásai (Killgore és mtsai. 2008; Unrug–Neervoort és mtsai. 1992).

Az implicit (külső ingerrel nem jelzett, korábbi ismeretek alapján várható) vagy explicit (külső ingerrel jelzett) információk által létrejövő expektancia szintén befolyásolhatja az reakcióidőt (Coull és Nobre 2008; Nobre és van Ede 2018). Az implicit információk

expektanciára gyakorolt hatása az az implicit memórián keresztül egy reakcióidő feladatban a két célinger között (Drazin 1961), vagy egy figyelmeztető inger és a célinger között, eltelt idő (foreperiod, FP) befolyásolhatja az reakcióidőt azáltal, hogy az inger bekövetkezésének valószínűsége az idő előrehaladtával változik (Weinbach és Henik 2012). Egy bizonytalan időben megjelenő inger esetében, rövid FP-t követően az átlagos reakcióidő lassabb és nagyobb számban mutatható ki szokatlanul lassú reakcióidővel jellemezhető figyelmi lapszusok (Basner és Dinges 2011; Matthews és mtsai. 2017; Tsunoda és Kakei 2008). Ellenben a célingert megelőző hosszú FP gyorsabb reakcióidőt eredményez, aminek magyarázata, hogy az az idő múlásával párhuzamosan a célinger megjelenési valószínűsége is növekszik (Niemi és Naatanen 1981). Emberek esetében az FP hatás stabilan fennmarad ismétlődő tesztelés során is (5 napos gyakorlás, kutatócsoportunk nem közölt megfigyelése) és kimutatható alvásmegvonást követően (Tucker és mtsai. 2009), valamint független a cirkadián ritmustól és nem módosítja a feladat végzése során fellépő akut fáradás sem (Matthews és mtsai. 2017). Ebből adódóan az expektancia vizsgálata könnyedén megoldható úgy, hogy a jelző és a célinger között eltelt időt manipuláljuk és mérjük az FP változás következtében kialakuló reakcióidő változásokat (Milliken és mtsai. 2003; Weinbach és Henik 2012). A módosított PVT feladat egy könnyen alkalmazható paradigma a fenntartott figyelem és az FP hatás következtében kialakuló célstimulushoz kötött expektancia tesztelésére, valamint farmakológiai ágensek hatásainak és ezek interakcióinak vizsgálatára.

Késleltetett minta–felismerési feladat

Az idő múlásával a környezet változásai miatt, bizonyos ingerek irrelevánsnak, míg más ingerek nagy jelentőségűnek bizonyulnak. Fontos kérdés az idegtudományban, hogy a vizuális ingerek belső reprezentációja miként tartható fenn a WM-ben (Hasson, Chen, és Honey 2015), valamint hogy a WM milyen változásokon megy keresztül egészséges és kóros öregedési folyamatokban (Nyberg és mtsai. 2012).

A WM mérésére kidolgozott és széles körben használt teszt a DMTS paradigma, ami könnyen alkalmazható állatkísérletekben (Etkin és D'Amato 1969; Lind és mtsai. 2015; Tsutsui és mtsai. 2016; White és Ruske 2002) és humán vizsgálatokban (Aigner és Mishkin 1986; Elliott és Dolan 1999; Robbins és mtsai. 1997; Schon 2005; White és Ruske 2002) egyaránt.

A DMTS feladat során egy előzetesen bemutatott ingert kell megfigyelni és megjegyezni egy meghatározott késleltetési időtartamon keresztül, majd az idő elteltével ezt az ingert kell kiválasztani több eltérő (zavaró) inger közül. Közismert, hogy a hosszabb késleltetési periódus alacsonyabb memória teljesítményt eredményez, ami egyszerű módszert kínál a WM

teljesítményének és időbeli dinamikájának méréséhez (Worsham 1975). A DMTS paradigma különböző késleltetési időket alkalmazó (és/vagy késleltetési idő nélküli) változatai a WM teljesítmény csökkenésének időbeli differenciálásán túl a kódolás és a visszahívás elkülönítésére is alkalmasak lehetnek (McDonald és Overmier 1997; White és Ruske 2002). Ezek alapján a DMTS használata jó eszköznek bizonyul különböző a WM-et befolyásoló farmakológiai ágensek hatásainak vizsgálatára, így például kolinerg támadáspontú vegyületek tesztelésére.

Érdekes módon a korábbi kolinerg manipulációt alkalmazó magatartásfarmakológiai tanulmányok közül kevés foglalkozik a farmakológiai kezelések hatásainak időbeli lokalizációjával a DMTS paradigmában. Bartus és Johnson korábbi tanulmánya (1976) már foglalkozott a nem szelektív mAChR antagonistá szkopolamin WM teljesítményre gyakorolt hatásával rhesus majmokon, előre meghatározott késleltetési periódusok alkalmazásával. A vizsgálat eredményeként négy diszkrét késleltetési időt alkalmazva (0; 2,5; 5; 10 s) a késleltetéssel összefüggő specifikus szkopolamin hatásról számoltak be (Bartus és Johnson 1976). Taffe és munkatársai (1999) valamint Glick és Jarvik (1970) hosszabb (Taffe: 0–64 s; Glick: 0–32 s) késleltetési tartomány alkalmazása esetén, két ingeres (egy cél- és egy zavaró inger) WM paradigmában kapott eredményei alapján nem vontak le következtetést specifikusan a késleltetéssel összefüggő kezelés–teljesítmény interakcióról. Azonban az alkalmazott feladat egyszerűsége (négy helyett csupán kettő inger) valamint a nem elég széles késleltetési tartomány alkalmazása Glick és Jarvik fenti vizsgálatának esetében nem biztosított lehetőséget, hogy következtetéseket vonjanak le a farmakológiai manipuláció és a késleltetés interakciójának teljesítményre gyakorolt hatásairól. Emellett, a késleltetési periódusok meghatározása rendszerint az állatok egyéni teljesítményéhez igazítva történt (Buccafusco és mtsai. 2002, 2003, 2008; Buccafusco és Terry 2004), ami nagyon hasznos lehet a tesztek érzékenységének optimalizálása és a farmakológiai manipuláció mérhető hatásainak fokozása érdekében, azonban a kezelések és a WM időbeli dinamikája közti interakciók vizsgálatát nem teszi lehetővé (Soto és mtsai. 2013). Az időbeli dinamika vizsgálatára tehát csak abban az esetben van lehetőség, ha a kísérleten belül minden egyed esetében azonosak a késleltetési periódusok.

Állatkísérletes magatartásfarmakológiai modellek

A memória feladatokban, valamint a neurokognitív megbetegedésekben betöltött szerepük miatt a magatartásfarmakológiai manipulációk esetében széles körben elterjedt a glutamáterg- és a kolinerg rendszert befolyásoló farmakológiai kezelések alkalmazása a

neurokognitív zavarok modellezésére (Gilles és Ertlé 2000). A farmakológiai modellezés esetében nem cél a betegség pathomechanizmusának teljes spektrumát lefedni. Az ilyen modellek alkalmazásával meghatározott tünetek szelektív vizsgálatára van lehetőség.

Az NMDA receptorok működésének csökkentése alkalmas lehet memória-deficitiek előidézésére (Ellison 1995). A modellezésre több glutamáterg (NMDA receptor) támadáspontú anyagot is használnak, mint például a ketamin (Pitsikas és mtsai. 2008; Verma és Moghaddam 1996), a fenciklidin (Kesner 1983), vagy az MK-801 (dizocilpin) (van der Staay és mtsai. 2011). Kimutatták, hogy a ketamin növeli a reakcióidőt és csökkenti az expektanciát intamuszkuláris alkalmazás esetén rhesus majmokban (Brulé és mtsai. 2021). Az NMDA-receptor támadáspontú vegyületek azonban gyakran más receptorokon, például a dopamin-receptorokon is hatást fejtenek ki (Carboni és mtsai. 1989; Nishimura és Sato 1999). Így, a fenciklidin és a ketamin pl. a skizofréniára jellemző tünetek kiváltására is alkalmas lehet (Becker és mtsai. 2003; Seillier és Giuffrida 2009), ami nagyban megnehezítheti a memória-teszteken kapott eredmények értelmezését.

A kolinerg hipotézis alapján, a kolinerg rendszeren ható antagonisták által kiváltott tranziens amnézia modell használatát az AD betegségben a memóriával összefüggésbe hozható agyterületek működésében bekövetkező, kolinerg rendszert érintő károsodás indokolja (Brazhnik és mtsai. 2003; Granon és mtsai. 1995). Bizonyos nAChR antagonistá vegyületek alkalmazásával kismértékű tranziens amnézia váltható ki. Ilyen anyagok a nem-szelektív nAChR antagonistá mekamilamin, a szelektív $\alpha 4\beta 2$ nAChR antagonistá dihidro-béta-eritroidin (DH β E) vagy az $\alpha 7$ nAChR antagonistá metil-likakonitin (MLA) (Andriambeloson és mtsai. 2014; Curzon és mtsai. 1996; Davis és Gould 2006). A nAChR serkentésével javítható a kísérleti állatok teljesítménye (Bali és mtsai. 2015, 2017 2019). Emellett, a nikotinról kimutatták, hogy önmagában adva is javítja az idős korú rhesus majmok teljesítményét a DMTS paradigmában (Buccafusco és Jackson 1991).

Azonban korábban kimutatták, hogy az nAChR antagonisták alkalmazása nem rontja megfelelően a munkamemóriát rhesus majmokban, ellenben szkopolamin alkalmazásával megbízható rontó hatást lehet előidézni (Katner és mtsai. 2004; Upright és mtsai 2021). Az AD modellezésére így ma a legszélesebb körben elterjedt és használt farmakológiai amnesztikus hatás a mAChR antagonistá szkopolamin használatával érhető el (Buccafusco és mtsai. 2008; Sambeth és mtsai. 2007; Spowart-Manning és van der Staay 2004). A szkopolamin hatásai több területen is hasonlóságot mutatnak a humán AD-ral élő betegeken mérhető változásokkal (Ebert és Kirch 1998; Sambeth és mtsai. 2007). Emellett, rágcésáló modellen is kimutatták, hogy a WM

feladatok nagy érzékenységet mutatnak a szkopolamin-kezelésre (Andriambeloson és mtsai. 2014; Moran 1993).

A szkopolaminnal létrehozott farmakológiai amnézia modell

A demenciák állatkísérletes modellezése során célszerű a kolinerg diszfunkció modellezésére törekedni, melynek egyik egyszerű módja, tranziens amnéziát előidéző, ún. kolinolitikus farmakológiai kezelések, például preferáltan a centrálisan is ható ACh receptor antagonisták alkalmazása. Az AD kolinerg hipotézise alapot biztosított számos magatartásfarmakológiai vizsgálat lefolytatásához, amelyek eredménye alapján az mAChR antagonistá szkopolamin alkalmazása, mint a kognitív hanyatlás modellje széles körben elterjedtté vált. Ezt a szkopolamin által előidézett figyelmi és memória funkciókat érintő deficitekkel igazolták. A szkopolamin fenntartott figyelemre gyakorolt hatása régóta ismert (Cheal 1981; Klinkenberg és Blokland 2010). A figyelmi funkciókra kifejtett hatásán keresztül, a szkopolamin az átlagos reakcióidő lassulását okozza emberek (Callaway és mtsai. 1985; Ebert és Kirch 1998) és nem-humán főemlősök (Davidson és mtsai. 1999; Taffe és mtsai. 1999) esetében egyaránt. A szkopolamin memóriefunkciókra gyakorolt hatásáról is számos magatartásfarmakológiai tanulmány született. A WM és a kolinerg rendszer közötti kapcsolatot rágcsálókön (Brito és mtsai. 1983; Spencer és mtsai. 1985; Winters és Bussey 2005; Wrenn és mtsai. 1999) és főemlősökön egyaránt vizsgálták. A szkopolamin csökkenti a helyes válaszok arányát késleltetett minta-eltérés felismerési feladatban (Delayed Non-Matching to Sample, DNMTS) nem-humán főemlősök esetében (Taffe és mtsai. 1999). Mindezek alapján a szkopolamin alkalmas lehet a kognitív hanyatlás széleskörű magatartásfarmakológiai modellezésére, azonban a szkopolamin modell kritikája pont az, hogy a hatása nem szelektív, és így az M1, M3, M5 (M1 receptorcsalád) és az M2, M4 (M2 receptorcsalád) receptorokhoz egyaránt kötődik. Továbbá kimutatták, hogy szkopolamin alkalmazása esetén a centrális és perifériás eredetű mellékhatások megjelenésnek valószínűsége az alkalmazott dózis növekedésével folyamatosan nő, ezért indokolt a teljesítményt enyhén rontó, de perifériás tüneteket még nem produkáló dózis alkalmazása (Klinkenberg és Blokland 2010).

A szkopolaminnal szemben alkalmazott kolinerg támadáspontú, de ellentétes hatású (pl. kolinomimetikus) hatóanyagok a magatartási paradigmákban javítják az állatok teljesítményét. Például, az AChE inhibitor donepezil prokognitív hatását számos rágcsálókön végzett tanulmányban is igazolták (Buccafusco és mtsai. 2008; Sambeth és mtsai. 2007; Spowart-Manning és van der Staay 2004; Yamada és mtsai. 2005). Emellett, rhesus majmokban, a prefrontális kéregben és a striatumban intracerebrálisan alkalmazott AChE gátló donepezil

például dózisfüggően javítja a figyelmet és a felxibilis tanulást (Hassani és mtsai. 2021). Emellett, Liu és munkatársai (2018) kimutatták, hogy a Meynert-féle mag intermittáló stimulálása javítja a figyelmet rhesus majmokban, azonban a stimuláció alatt alkalmazott donepezil vagy szkopolamin kezelés rontja a kognitív teljesítményt. Továbbá kimutatták, hogy Meynert-féle mag intermittáló stimulációja javítja, míg a folyamatos stimulációja rontja a munkamemóriát rhesus majmokban. A folyamatos stimuláció esetén a munkamemória csökkent működését az alkalmazott donepezil kezelés javítja, azonban nem fokozza az intermittáló stimuláció pozitív hatását a munkamemóriára. Az intermittáló stimuláció pozitív hatása mAChR antagonistá alkalmazása esetén megszűnik (Liu és mtsai. 2017). Továbbá Lange és munkatársai (2021) kimutatták, hogy a szkopolaminnal szemben alkalmazott, M4 muszkarinos receptor altípuson ható pozitív allosterikus modulátor a donepezilhez hasonló hatásokat vált ki kognitív magatartási teszteken rhesus majmokban. Kimutatták még, hogy a donepezil képes ellensúlyozni a szkopolamin és az MK-801 (nem kompetitív NMDA receptor antagonistá) teljesítménycsökkentő (amnesztikus) hatását vizuális memóriafeladatban selyemmajmokban (Oliveira és mtsai. 2021). Továbbá kimutatták, hogy a donepezil dózisfüggően javítja a rhesus majmok teljesítményét a DMTS paradigmában (Buccafusco és mtsai. 2003, 2008; Buccafusco és Terry 2004), és a szintén AChE inhibitor fizosztigmin és az $\alpha 2$ adrenerg receptor agonista klonidin együttes alkalmazása szintén javítja a WM teljesítményét (Buccafusco és mtsai. 1992; Terry és mtsai. 1993a).

A WM kapacitásának meghatározását három pillérhez kötik: a memória tároláshoz, az előhíváshoz, és a figyelmi funkciókhoz köthető észleléshez. A memória funkciókat tehát nem választhatjuk teljesen külön a figyelmi funkcióktól, ugyanis a megfelelő teljesítmény eléréséhez mindkét rendszer megfelelő működése szükséges (Hollingworth és Hwang 2013; Shipstead és mtsai. 2014). Ezt támasztja alá az is, hogy a szkopolamin a memória funkciók mérésére és a figyelmi funkciók mérésére optimalizált teszteken egyaránt negatív hatást vált ki (Broks és mtsai. 1988).

A szkopolamin alkalmazásával szembeni kritikákat mindenképp figyelembe kell venni a vizsgálati eredmények értelmezése során, azonban a témában született vizsgálati eredményeket összességében értékelve elmondható, hogy a szkopolamin-kezeléssel kiváltott amnesztikus hatások nem csupán az AD állatkísérletes modellezésében játszanak fontos szerepet, hanem hozzájárulhatnak a kolínerg rendszerhez köthető figyelmi és memória folyamatok sejtszintű mechanizmusainak pontosabb megértéséhez is.

3. PROBLÉMAFELVETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A figyelem és a munkamemória (working memory, WM) működésének hatékonysága élesen nem választható el egymástól, azonban megfelelő tesztek eredményeinek értelmezésével következtethetünk a két rendszer sajátos működési elemeire. Ilyenek az expektancia mérésére, vagyis a megfelelő időzítéshez szükséges figyelmi állapot mérésére alkalmas reakcióidő alapú tesztek, valamint a WM mérésére használható késleltetett minta–felismerési feladatok. A figyelmi és memória funkciók egyik fontos befolyásoló tényezője a jelző– és a célinger között eltelt idő. Számos tanulmány foglalkozott a figyelem és a memória neurális hátterének és kognitív mechanizmusainak vizsgálatával, azonban az irodalomban kevés adatot lehet találni a kolinerg rendszert befolyásoló farmakológiai kezeléseknek és az idő múlásának a figyelemre és a munkamemóriára gyakorolt együttes hatásairól.

A fenntartott figyelem mérésére módosított pszichomotoros vigilancia tesztet (Psychomotor vigilance task, PVT), a WM tesztelésére pedig késleltetett mintafelismerési feladatot (Delayed Matching To Sample task, DMTS) alkalmaztuk főemlős állatmodellen. A módosított PVT feladat a jelző inger megjelenése és a célinger között eltelt idő függvényében változó reakcióidő detektálásán keresztül az expektancia mérésre alkalmas. A DMTS feladat eredményei alapján a WM időbeli degradációjának mértékéről vonhatunk le következtetéseket.

A kolinerg rendszert érintő deficiteket, mindkét feladat esetében mAChR antagonistákkal kivántuk modellezni. A szkopolamin által kiváltott negatív hatások visszafordítására a széles körben használt AChE inhibitor donepezil alkalmaztuk.

Az alkalmazott antikolinerg szkopolamin kezelés feltételezésünk szerint rontja a figyelmi funkciókat, így az expektanciát is csökkentheti. Emellett azt feltételeztük, hogy az ACh szint növelésén keresztül a donepezil javíthatja az expektanciában mutatkozó deficiteket.

Irodalmi adatok alapján feltételeztük, hogy a DMTS paradigmában az alkalmazott késleltetési idők függvényében a WM természetes lecsengéséből eredően a teljesítmény csökkenését detektálhatjuk. Ezen vizsgálat esetében is szkopolamin felhasználásával kivántuk modellezni a kolinerg rendszert érintő deficiteket, amely ellensúlyozására donepezil alkalmaztuk. Feltételezésünk szerint a nyert eredmények alapján pontosabb képet kaphatunk a mAChR blokkolása, valamint az ACh szint növelése és a WM időbeli degradációja közötti interakciókról.

Mindezt szem előtt tartva kutatási munkánk alapjául a következő célokat tűztük ki:

- I. Az expektancia és a várakozási idő reakcióidőre gyakorolt hatásainak meghatározása, főemlős modellen, módosított PVT feladatban. A kolinerg rendszer szerepének

vizsgálata az elvárt stimulushoz kötött expektanciában, kísérletes figyelmi szituációban.

I/1. A szkopolamin által kiváltott antikolinerg hatások és az expektancia interakciójának vizsgálata: képes-e a szkopolamin kezelés lassítani a reakcióidőt és megváltoztatni a reakcióidő eloszlását a várakozási idő gyorsító hatásának (expektanciának) felfüggesztésével?

I/2 Az acetilkolin észteráz enzim inhibitor donepezil expektanciára gyakorolt hatásának vizsgálata: a donepezil képes-e visszaállítani a szkopolamin kezelés által lerontott expektancia hatást?

II. A kolinerg rendszer munkamemóriában betöltött szerepének vizsgálata. A késleltetési idő hatásainak meghatározása a WM időbeli megtartására, főemlősökben, késleltetett minta–felismerési feladatban.

II/1. Az antikolinerg hatások és a WM interakciójának vizsgálata, szkopolamin–amnézia modellen: a szkopolamin–kezelés hatására milyen késleltetési tartományban csökken a memória–teljesítmény?

II/2. Az AChE inhibitor donepezil hatásának vizsgálata a szkopolamin által károsított WM-re: a donepezil kezelés alkalmas-e a szkopolamin kezelés késleltetés–függő, memória–teljesítmény csökkentő hatásainak ellensúlyozására?

4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

4.1. Kísérleti állatok

Kísérleteinkhez fiatal felnőtt hím rhesus makákókat (*Macaca mulatta*) használtunk a PVT esetében $n=5$ (7-10 éves, 8-9 kg-os állatok), a DMTS vizsgálat esetében pedig $n=6$ (5 éves 4-5 kg-os állatok) kezdeti elemszámmal. Az állatok napi egyszeri takarmányozásban részesültek, a napi tesztelést/gyakorlást követően. Takarmányként főemlősök számára kifejlesztett standardizált, teljes értékű tápot (Altromin Spezialfutter GmbH, Lage, Németország) kaptak az állatok, amit friss zöldséggel és gyümölcsrel egészítettünk ki. A DMTS feladat esetében az állatok *ad libitum* friss ivóvíz ellátásban részesültek. A PVT esetében a motiváció fenntartása érdekében, hétköznapokon, enyhe folyadék-restríkiót alkalmaztunk. Az állatok által felvett napi ivóvíz mennyiséget munkanapokon átlagosan 200 ml/nap szintre kiegészítettük, a hétvégéken pedig *ad libitum* friss ivóvíz ellátást biztosítottunk. Az állatok tartási helyén és a kísérleti laborokban egyaránt folyamatosan $24 \pm 1^\circ\text{C}$ hőmérsékletet és $55 \pm 5\%$ relatív páratartalmat biztosítottunk. A nappal/éjszaka ciklust természetes és mesterséges megvilágítás kombinációjával napi 12/12 órában tartottuk fenn.

A kísérleteket a Pécsi Tudományegyetem Grastyán Endre Transzlációs Kutatási Központjában végeztük. A dolgozatban közölt PVT vizsgálatok 2015-ben a DMTS vizsgálatokat pedig 2017-ben zajlottak. Minden kísérlet a Pécsi Tudományegyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottsága és a Nemzeti Élelmiszerlánc Biztonsági Hivatal Állatkísérleti Tudományos Etikai Tanácsa által jóváhagyott protokoll, valamint a Kormányhivatal által kiállított kísérletes etikai engedélyben foglaltaknak megfelelően történt (Eng. sz.: BA02/2000–11/2012). A kísérletek során az állatokat ért fájdalom és diszkomfort minimalizálása érdekében a 40/2013. (II. 14.) „Kormányrendelet az állatkísérletekről” valamint az Európai Parlament és Tanács 2010/63/EU „irányelve a tudományos célra felhasznált állatok védelméről” című rendelkezésekben meghatározottak szerint jártunk el.

4.2. Magatartási paradigmák

Pszichomotoros vigilancia teszt

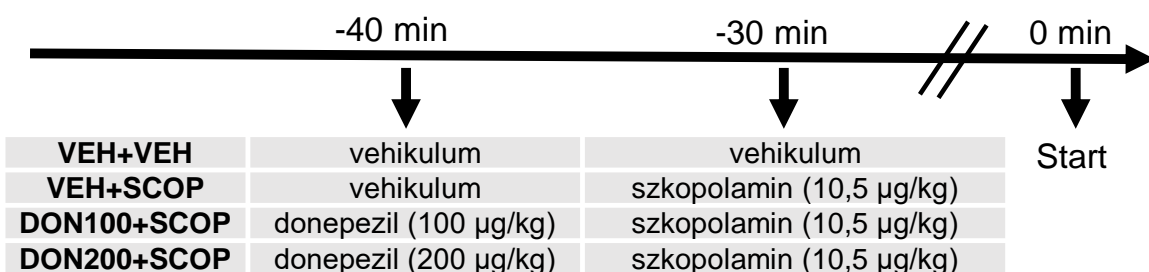
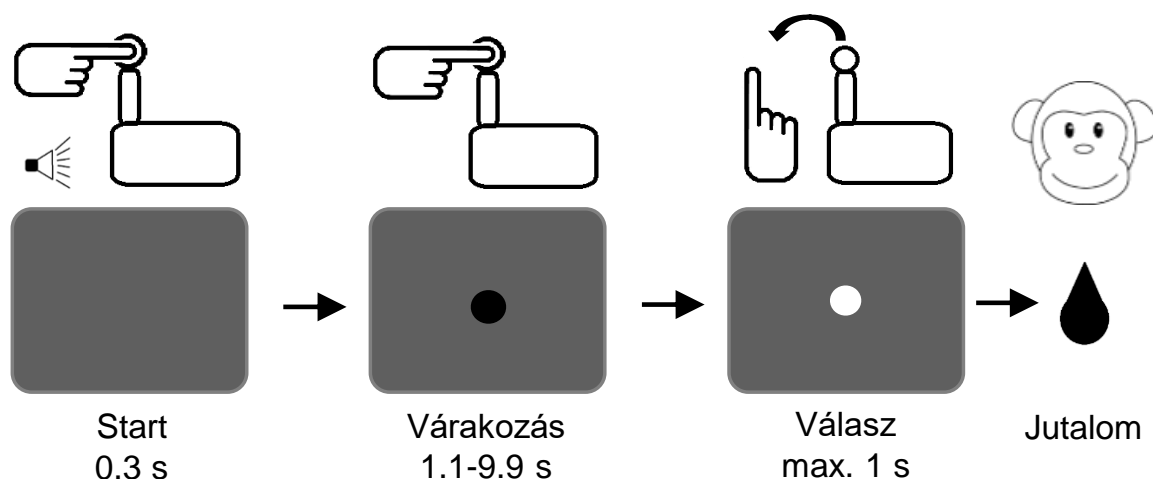
A figyelmi funkciók mérésére jól alkalmazható, reakcióidő (Reaction time, RT) alapú teszteket használnak, amiknek alapja egy inger megjelenésére történő minél gyorsabb reagálás (Prinzmetal és mtsai. 2005). A figyelmi funkciók vizsgálatára saját fejlesztésű, módosított PVT feladatot állítottunk össze, amellyel a kolinerg farmakológiai kezelések időbeli orientációra gyakorolt hatását kívántuk vizsgálni. A módosított PVT feladatot (I.A. ábra) az állatok a

laboratóriumunkban kifejlesztett egyedi mérőállomásokon végezték egy külön erre a célra kialakított helyiségben. Az állatok minden hétköznap egy kísérleti vagy gyakorló ülésen vettek részt. Minden ülés összesen 405 próbát tartalmazott, ami ülésenként körülbelül 60 percet vett igénybe. Az ülések alatt az állatok egy speciálisan erre a célra tervezett vizsgálószekben foglaltak helyet. A majomszek pontos beállítását mindig az adott állat méretéhez igazítottuk, így előfordulhatnak pár cm-es eltérések a megadott értékhez képest. A monitort az állatok szemétől számítva kb. 50 centiméterre helyeztük el (nem a monitor helyzete, hanem az állat fejének pozicionálása változhatott). A távolságot a monitoron látható stimulus látószöge alapján határoztuk meg (50 cm távolság, 5 mm stimulus átmérő). A humán vizsgálatokban a pszichológiai tesztek esetében is alkalmazott 6 fokos látószög reprodukálásra törekedtünk. A nyomógomb esetében magának a gombnak a széktől való távolságát állítottuk be úgy, hogy az állat kényelmesen hozzáférhessen.

Minden kísérleti próba egy rövid hangjelzés lejátszásával kezdődött, ami jelezte az állatok számára, hogy meg kell fogni a gombot és fel kell készülni a válaszadásra. Amennyiben az állat nem érintette meg a gombot a hang lejátszását követő 2 másodpercen belül, akkor az adott próba nem indult el és egy próbaközi szünet következett, ami $2 \pm 0,5$ másodpercig tartott. Ha az állat megérintette a gombot, akkor 0,3 másodperc elteltével egy figyelmeztető inger (kb. 5 mm átmérőjű fekete korong) jelent meg a képernyő közepén. A figyelmeztető inger jelezte az állat számára, hogy az FP elkezdődött. A figyelmeztető inger az FP teljes időtartama alatt látható volt a képernyőn. Az FP hossza 1,1 és 9,9 másodperc között változott, véletlenszerűen 9 lehetséges időtartományban: 1,1–1,9 s; 2,1–2,9 s; 3,1–3,9 s; 4,1–4,9 s; 5,1–5,9 s; 6,1–6,9 s; 7,1–7,9 s; 8,1–8,9 s; 9,1–9,9 s. Minden időtartományban kísérleti ülésenként 45 próba végrehajtására volt lehetőség. Az FP leteltével a fekete figyelmeztető inger fehér színűre változott, ami a célingert jelentette. A célinger megjelenésére az állatoknak a gomb gyors elengedésével kellett reagálni. Amennyiben az állat nem reagált a gomb elengedésével 1 másodpercen belül, a célinger eltűnt a képernyőről és a próba sikertelen volt. Sikertelen próba esetén az állatok nem jutottak hozzá a jutalomhoz. Ha az állatok időben reagáltak a célingerre, akkor a célinger szintén eltűnt a képernyőről és a próba sikeres volt. Sikeres próbát követően az állatok a célinger eltűnése után közvetlenül folyékony édes ízű folyadékot kaptak jutalomként, egy a szájuk közelében lévő csövön keresztül. A sikeres próbát $2 \pm 0,05$ másodperces, míg a sikertelen próbát $2 \pm 0,5$ másodperces próbaközi szünet követte. Az ingerek prezentálását, a válaszok rögzítését és a jutalom biztosítását egy a kutatócsoport által írt MATLAB (Verziószám: R2013B, MathWorks, Natick, MA) script irányította Psychophysics Toolbox felhasználásával (Brainard 1997; Pelli 1997).

Az állatok minden hétköznap azonos időben hajtották végre a feladatot. Minden állat előzetes gyakorló üléseken vett részt, hogy elérje a kísérletbe vonáshoz szükséges legalább 70%-os teljesítmény kritériumot. A kritériumot úgy határoztunk meg, hogy a sikeres (időben elengedett gomb) próbák számát elosztottuk az elindított (időben megfogott gomb) próbák számával. A kísérletbe vonás feltétele az volt, hogy az állat elérje a kritérium-teljesítményt legalább az első farmakológiai kísérleti ülést megelőző 5 gyakorló ülésen keresztül.

Minden állat esetében elemeztük az RT adatokat az FP lineáris vagy kvadratikus modelljén keresztül. Kvadratikus modellen a reakcióidő várakozási idő négyzetétől való függését értjük. A magyarázatot a végleges dolgozatba is be fogom vezetni. Az alkalmas modell kiválasztása az Akaike Információs Kritérium használatával történt. A kísérletbe vont öt állatból négy esetében mutatkozott az RT szignifikáns FP függése a lineáris vagy kvadratikus modell alapján. Mivel az általunk vizsgálni kívánt időbeli várakozás az FP hatásában nyilvánul meg, ezért az ötödik állatot, amelyik esetében a modell nem mutatta ki az FP hatást, kizártuk a tanulmányból.



1. ábra. (A) A módosított PVT feladat egy próbájának sematikus ábrázolása. A próba kezdetén egy rövid hang jelezte az állatoknak, hogy meg kell érinteni a gombot. Amikor az állat megérintette a gombot, a képernyő közepén egy figyelmeztető inger jelent meg (fekete korong). A figyelmeztető inger véletlenszerű ideig (1,1 és 9,9 másodperc közötti intervallumban) maradt a képernyőn. A várakozási idő leteltével a jelző ingert a célinger váltotta fel (fehér korong). Az állatok feladata az volt, hogy a célinger megjelenését követően minél gyorsabban elengedjék a gombot. Ha az állat időben elengedte a gombot, akkor édes ízű folyadékot kapott jutalmul. **(B) A kezelések időrendjének sematikus ábrázolása.** Minden kísérleti ülés alkalmával az állatok két farmakológiai (vagy kontroll mérés esetében vivőanyag: vehikulum) kezelésben részesültek. Az első izomba történő injektálás a feladat megkezdése előtt 40 perccel, míg a második a feladat megkezdése előtt 30 perccel történt. Négy kezelés-kombinációt alkalmaztunk, amit az idővonal alatti táblázat foglal össze.

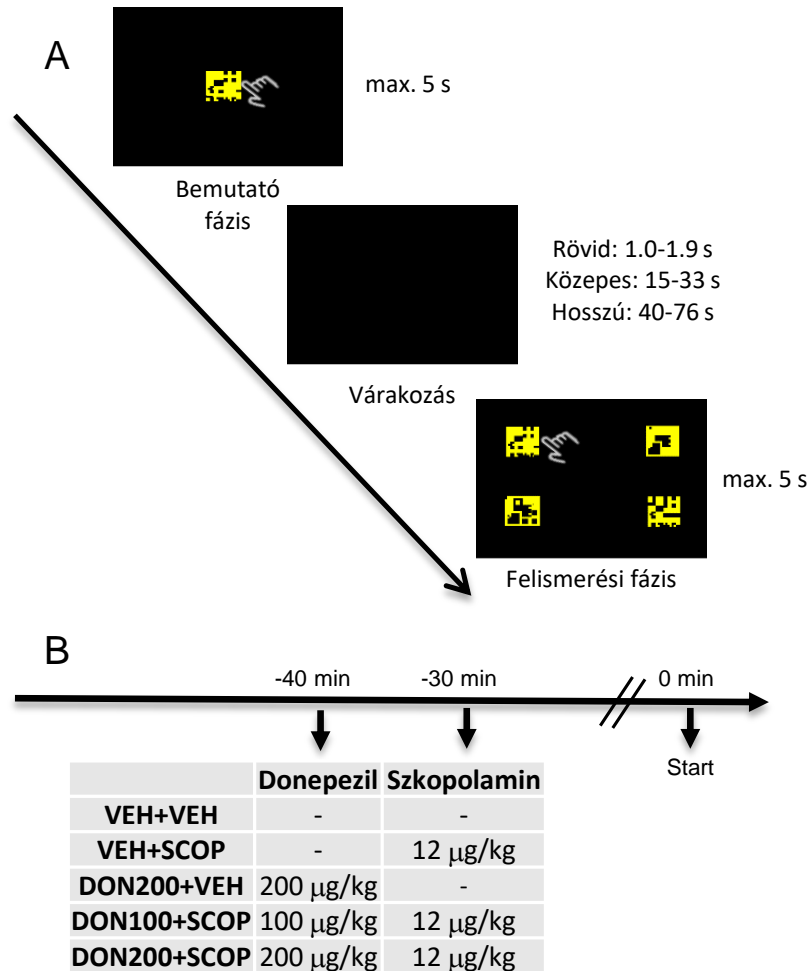
Késleltetett minta-felismerési feladat

A kolinerg farmakológiai kezelések munkamemóriára gyakorolt hatását, DMTS feladat felhasználásával vizsgáltuk. A DMTS (2.A. ábra) feladatot az állatok saját fejlesztésű mérőállomásokon végezték egy külön erre a célra kialakított helyiségben. Az állatok minden hétköznap egy gyakorló, vagy kísérleti ülésen vettek részt. Minden kísérleti ülés összesen 120 próbát tartalmazott, ami körülbelül 60 percet vett igénybe. A tesztek számítógépes érintőképernyős panellal és száraz jutalmat biztosító szerkezettel ellátott operáns vizsgálati boxokban történtek (Monkey CANTAB Intellistation, Campden Instruments, UK). A

magatartási tesztet, a főemlősökre fejlesztett Monkey CANTAB Stimulus Teszt Csomag (Monkey CANTAB Stimulus Test Battery) irányította. Az operáns vizsgálati boxban az állatok szabadon mozoghattak és hozzáférhettek a CANTAB érintőképernyőhöz.

Minden próba elején egy rövid hang jelezte az állatoknak a próba indulását. Minden próba egy bemutató és egy felismerési fázisból állt. A bemutató fázisban egy stimulus jelent meg az érintőképernyő közepén, amit az állatoknak 5 másodpercen belül meg kellett érinteni. Ha az állat nem érintette meg a bemutató fázisban prezentált stimulus, a próba sikertelennek bizonyult és jutalmazás nélkül véget ért. Ha az állat megérintette a képernyőn lévő stimulus, akkor a bemutatott stimulus eltűnt a képernyőről és egy késleltetési szakasz következett. A késleltetési szakaszban a képernyőn nem jelent meg stimulus (üres képernyő). A késleltetési idő a gyakorló napokon 5 másodperc volt. A kísérleti ülések alkalmával három eltérő hosszúságú késleltetési kategóriát alkalmaztunk: rövid késleltetés (1,0–1,9 s), közepes késleltetés (15–33 s), és hosszú késleltetés (40–76 s). A késleltetési idők meghatározásánál Taffe és munkatársai 1999-es munkájából indultunk ki, ahol szimultán, 0, 16, 32 és 64 másodperces késleltetéseket alkalmaztak. Vizsgálatunkban ezt a késleltetési intervallumot kívántuk kibővíteni, valamint a diszkrét késleltetési idők helyett késleltetési tartományokat alkalmazni. Az intervallumok meghatározásánál törekedtünk egyrészt a két szélső érték (rövid és hosszú késleltetés) lefedésére, valamint egy köztes állapot (közepes késleltetés) meghatározására is. A kísérleti ülések 40 próbát tartalmaztak minden késleltetési kategóriából. Minden késleltetési kategóriában 10 lehetséges késleltetési idő volt meghatározva: a rövid késleltetés esetében 1,0; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9 s (RÖVID); a közepes késleltetés esetében 15; 17; 19; 21; 23; 25; 27; 29; 31; 33 s (KÖZEPES), míg a hosszú késleltetés esetében 40; 44; 48; 52; 56; 60; 64; 68; 72; 76 s (HOSSZÚ). A késleltetési idő leteltével a felismerési fázisban négy stimulus jelent meg a képernyő négy sarkában. A négy megjelenő stimulus közül egy megegyezett a bemutató fázisban prezentált stimulusal (cél-stimulus), míg három attól eltérő (zavaró stimulus) volt. Ebben a fázisban az állatoknak öt másodperc állt rendelkezésre, megérinteni a cél stimulus. Ha az állat helyesen választott és megérintette a cél-stimulust, akkor a stimulusok eltűntek a képernyőről és az állat rögtön jutalomban részesült. Az állatok 190 mg-os száraz pelletet kaptak jutalomként (Bio-Serv, Fruit Crunchies, 190 mg Pellets, Bio-Serv, Flemington, NJ). Hibás válasz (ha zavaró ingert érintett meg az állat), vagy a válasz elmaradása (ha az állat nem érintette meg a képernyőt 5 másodpercen belül) esetén a próba sikertelennek bizonyult és jutalom nélkül véget ér. Minden próbát 6 ± 1 másodperc szünet követett.

Az állatok minden hétköznap ugyanabban az időben vettek részt a gyakorló vagy a kísérleti üléseken. A kísérletbe való bevonás feltétele volt, hogy az állatok előzetesen elérjék a min. 70%-os teljesítményt (helyes válaszok aránya).



2. ábra. (A) A DMTS feladat egy próbájának sematikus ábrázolása. A bemutató fázisban egy stimulus jelent meg a képernyő közepén, amit az állatoknak 5 másodpercen belül meg kellett érinteni. Ha az állat megérintette, akkor a stimulus eltűnt és a késleltetési idő következett. A késleltetési idő három időintervallumban lett meghatározva: rövid (1–1,9 s), közepes (15–33 s) és hosszú várakozás (40–76 s). A késleltetési idő leteltével négy stimulus jelent meg a képernyő sarkaiban (felismerési fázis), amiből egy azonos volt a bemutató fázisban látható stimulussal (cél stimulus), három pedig eltérő (zavaró stimulus). A felismerési fázisban az állatoknak 5 másodperc állt rendelkezésére, hogy kiválasszák és megérintsék a cél-stimulust. Helyes válasz esetén az állatok jutalomban részesültek (190 mg-os pellet). **(B) A kezelések időrendjének sematikus ábrázolása.** Minden kísérleti ülés előtt, az állatok két farmakológiai (vagy kontroll mérés esetében vivőanyag: vehikulum) kezelésben részesültek. Az első izomba történő injektálás a feladat megkezdése előtt 40 perccel, míg a második a feladat megkezdése előtt 30 perccel történt. Öt kezelés kombinációt alkalmaztunk, amit az idővonal alatti táblázat foglal össze.

4.3. Kísérleti protokoll és kezelések

Kísérleteinket placebo kontrollált, kiegyenlített elrendezésű és ismételt kezeléssel kísérelti protokoll szerint végeztük. Placebo kezelésként vivőanyagot (vehikulumot, VEH) alkalmaztunk. A vehikulumos kezelés a hatóanyagot leszámítva minden más összetevőjében és térfogatában is megegyezett a többi kezeléssel. Minden kezeléssel járó kísérleti ülés után minimum 72 óra kimosódási időt biztosítottunk. A magatartási feladatok alatt, a megfelelően magas és stabil plazmaszint biztosítása érdekében a kezeléseket intramuszkuláris injekció formájában alkalmaztuk. A donepezil kezelés (vagy kontroll mérés esetében a megfelelő vehikulummal való kezelés) 40 perccel a kísérleti ülés kezdetét megelőzően történt, majd ezt követően a szkopolamin kezelés (vagy kontroll mérés esetében a megfelelő vehikulummal való kezelés) 30 perccel a kísérleti ülés kezdetét megelőzően történt. A vehikulum kezeléseket a kontrollként kiváltani kívánt kezeléssel azonos időben alkalmaztuk (PVT: *1.B. ábra*; DMTS feladat: *2.B. ábra*). A donepezil (Richter Gedeon NyRT., Budapest, Magyarország) és a szkopolamin (Tocris Bioscience, Bristol, Egyesült Királyság) egyaránt izotóniás sóoldatban (0,9% NaCl, SalSol A, Bayer) került feloldásra. A kontroll (vehikulum) kezelésekhöz (VEH+VEH) szintén izotóniás sóoldatot alkalmaztunk. A beadási térfogat minden esetben 0,05 ml/ttkg-ban lett meghatározva. Minden oldatot frissen készítettünk a kísérleti ülések előtt, és 2 órán belül felhasználtunk.

A PVT feladat esetében minden állat összesen nyolc kísérleti ülésen vett részt. Minden kísérleti kezelés kombinációt kétszer kapott meg minden állat, amit az alacsony elemszám miatt, és az eredmények megbízhatóságának növelése érdekében tartottunk indokoltnak. Az első négy kísérleti ülés során alkalmazott protokoll került megismétlésre, így biztosítva a randomizált és keresztezett elrendezést. A PVT esetében 4 kezeléskombináció hatásainak vizsgálatára került sor: 1) vehikulum + vehikulum (VEH+VEH); 2) vehikulum + 10,5 µg/kg szkopolamin (VEH+SCOP); 3) 100 µg/kg donepezil + 10,5 µg/kg szkopolamin (DON100+SCOP); 4) 200 µg/kg donepezil + 10,5 µg/kg szkopolamin (DON200+SCOP) (*1.B. ábra*).

A DMTS feladat esetében minden állat összesen öt kísérleti ülésen vett részt. Az öt kísérleti ülés alkalmával, minden kísérleti állat egyszer részesült minden vizsgálni kívánt kísérleti kezelés kombinációban. A DMTS feladat esetében 5 kezeléskombináció hatásainak vizsgálatára került sor: 1) vehikulum + vehikulum (VEH+VEH); 2) vehikulum + 12 µg/kg szkopolamin (VEH+SCOP); 3) 100 µg/kg donepezil + 12 µg/kg szkopolamin (DON100+SCOP); 4) 200 µg/kg donepezil + 12 µg/kg szkopolamin (DON200+SCOP); 5) 200

$\mu\text{g/kg}$ donepezil + vehikulum (DON200+VEH) (2.B. ábra). Egy állat esetében, korábbi vizsgálatainkban, a szokásosnál nagyobb érzékenységet és mellékhatásokat tapasztaltunk 12 $\mu\text{g/kg}$ szkopolamin kezelés esetében, így ennél az egy állatnál a teljes kísérleten keresztül alacsonyabb szkopolamin dózist (4 $\mu\text{g/kg}$) alkalmaztunk.

4.4. Statisztikai elemzés

Pszichomotoros vigilancia teszt

Az alapstatisztika esetében, ahol nem vesszük figyelembe az FP-t mint faktort és az RT adatok eloszlását, állatonként ($n=4$) 8 kísérleti ülést (kezeléskombinációként kettőt) analizáltunk, amely összesen 32 kísérleti ülést jelent.

Az FP hatásának vizsgálatához lineáris vegyes modellt és az RT eloszlás shift függvény analízisét alkalmaztuk. Az egyik állat az egyik szkopolamin kezelés alkalmával nem teljesített elegendő számú próbát az FP hatás megbízható elemzéséhez, ezért ez a kísérleti ülés, ezekből az analízisekből kizárásra került. Így ezek az analízisek, a négy állat, összesen 31 kísérleti ülésének adatait tartalmazzák (4 állat * 4 kezelés * 2 ismétlés = 32).

Elemztük az állatok teljesítményét (performance rate, PR), a korai és a kései válaszok számát és a reakcióidőt. Két hibás típusú próbát különítettünk el: a korai válasz esetében az állat elengedte a gombot, mielőtt a célinger megjelent volna, míg a kései válasz esetén az állat túl későn (a célinger eltűnése után), vagy egyáltalán nem engedte el a gombot a célinger megjelenését követően. Szintén megvizsgáltuk az FP hatását a reakcióidőre mint az időbeli elvárás, vagyis az expektancia számszerűsíthető mutatója. Az átlagos teljesítmény esetében, a kezeléseket és az FP hatását ismételt méréses varianciaanalízissel (Repeated–Measures Analysis of Variance; rANOVA) elemeztük. A normalitás vizsgálatokat Shapiro–Wilk teszttel végeztük, ahol minden állatnak egy kezelési csoporton belül, egy adata szerepelt. A sphericitás teszteléséhez, vagyis, hogy a különbségek varianciája az összetartozó csoportok összes kombinációjában azonos-e, Mauchly tesztet alkalmaztunk, ami alapján az analizálni kívánt adatok esetében a sphericitás nem sérült, így nem volt szükség az eredmények korrekciójára. Ebben az elemzésben a post hoc összehasonlításokhoz a Fisher-féle Least Significant Difference (LSD) tesztet használtunk. A korai és a kései válaszok elemzéséhez nem parametrikus, összefüggő mintás, Friedman-féle rang alapú varianciaanalízist alkalmaztunk. Ebben az esetben Dunn-féle tesztet használtunk, Bonferroni-féle korrekcióval a páros összehasonlításokhoz. Ezekhez az elemzésekhez MATLAB (verziózám: R2013b, Mathworks, Natick, MA) és IBM SPSS (verziósám: 20, IBM Corp., Armonk, NY) programot használtunk.

Az FP és az RT közötti interakció elemzéséhez lineáris vegyes modellt alkalmaztunk a próbákból származó egyedi RT adatokon. Az FP-k hosszát standardizáltuk. A rögzített hatások (*fixed effects*) a tengelymetszethez, kezeléshez, FP-hez és a kezelés \times FP interakcióhoz lettek illesztve, a kezeléseket Helmert kontrasztos kódolással (összes VEH+VEH-től eltérő kezelés vs. VEH+VEH; DON100+SCOP és DON200+SCOP vs. VEH+SCOP; DON200+SCOP vs. DON100+SCOP). A modellt restricted maximum likelihood (REML) kritériummal illesztettük, R 3.6.0-ban (R Core Team 2019) lme4 (Bates és mtsai. 2015) csomag használatával az alábbi formula szerint: $RT \sim 1 + \text{treatment} * \text{foreperiod.z} + (1 | \text{subject.id}) + (1 + \text{foreperiod.z} | \text{subject.session.id})$, ahol a *treatment* volt a kategorikus tényező a kezeléseknél megfelelő négy szinttel, *foreperiod.z* volt a standardizált FP változó, *subject.id* volt a csoportosítási változó a négy alany számára és *subject.session.id* volt a kísérleti üléseket (összesen 31) az alanyokon belül csoportosító változó. A p értékek számolásához Kenward–Roger-féle szabadsági fok becslést alkalmaztunk lmerTest csomag használatával (Kuznetsova és mtsai. 2017).

A reakcióidő adatokról ismert, hogy nem mutatnak normális eloszlást és feltételezhetően több válaszkomponenst is tartalmaznak. A parametrikus elemzés kiegészítésére és az eloszlásokban található információk elemezhetőségének érdekében a reakcióidő adatok shift függvény analízist (Rousseelet és mtsai. 2017) alkalmaztunk MATLAB környezetben. A shift függvény analízissel leírható a különbség két eloszlás két azonos decilise között, úgy, hogy az egyik eloszlás meghatározott deciliséhez hasonlítjuk a másik eloszlás ugyanazon deciliséét. A shift függvény analízisben a decilisek és a mediánok becslése Harrel–Davis kvantilis becsléssel történik. A statisztikai következtetésekhez a decilisek közötti különbségek konfidencia intervallumát becsültük meg, percentilis bootstrap technika segítségével, $n=10000$ mintavételt alkalmazva (Wilcox és mtsai. 2014). Először teszteltük a reakcióidő-eloszlások különbségeit a VEH+SCOP és VEH+VEH, DON100+SCOP és VEH+SCOP, DON200+SCOP és VEH+SCOP, DON200+SCOP és DON100+SCOP kezelések között. Az első négy és a második négy kísérleti ülést külön-külön hasonlítottuk össze: tehát az első VEH+SCOP kezelés eredményeit az első VEH+VEH kezelés eredményeivel hasonlítottuk össze és külön shift függvény analízist alkalmaztunk a második VEH+SCOP kezelés eredményeinek összehasonlításához a második VEH+VEH kezeléssel. Ez alól kivételt képez egy állat esetében az alacsony elemszám miatt kizárt VEH+SCOP ülés, ahol a fennmaradó kísérleti ülés adatait használtuk minden releváns összehasonlítás esetében. Minden shift függvény analízis esetében a bootstrap konfidencia intervallumok a kilenc decilise történő többszörös tesztelésre

korrigálva voltak. Ezt a módszert azért alkalmaztuk, mert az általunk alkalmazott kísérleti elrendezés hierarchikus struktúráját figyelembe vevő validált shift függvény analízis módszer jelenleg még nem áll rendelkezésre – a következtetések ezen aspektusára a lineáris vegyes modell ad lehetőséget. Második lépésként elemeztük a rövid (1,1–3,9 s) és hosszú (7,1–9,9 s) FP-k közötti különbséget a kezeléseken belül (VEH+VEH, VEH+SCOP, DON100+SCOP, DON200+SCOP), mind a 31 kísérleti ülésben. Ebben az esetben is külön kezelve az első négy kísérleti ülést és az ismétlő, második négy kísérleti ülést.

Késleltetett minta–felismerési feladat

A DMTS paradigma esetében elemeztük a helyes válaszok arányát, vagyis a teljesítményt, valamint a célstimulus megjelenése és a válasz között eltelt átlagos reakcióidőt. Az adatokat ismételt méréses varianciaanalízissel (Repeated–Measures Analysis of Variance; rANOVA) értékeltük. A normalitás vizsgálatokat Shapiro–Wilk teszttel végeztük, ahol minden állatnak egy kezelési csoporton belül egy adata szerepelt. A sphericitás vizsgálatát Mauchly teszttel végeztük, ami alapján a sphericitás nem sérült, ezért erre történő korrekciót nem alkalmaztunk. Annak érdekében, hogy az alacsony elemszám ellenére is megbízható eredményeket kapjunk, minden vizsgálni kívánt kérdés esetében külön rANOVA elemzést csináltunk. Először megvizsgáltuk, hogy a kontroll kezelés (VEH+VEH) esetében a késleltetési idő (RÖVID, KÖZEPES, HOSSZÚ) milyen hatással van a PA–ra és az RT–re. A következő lépésekben egyesével megvizsgáltuk, hogy a kezelésekek és a késleltetési idő együttesen milyen hatást gyakorolnak a PA–ra. Minden vizsgálni kívánt kezelés kombináció (VEH+VEH és VEH+SCOP; VEH+VEH és DON200+VEH, VEH+SCOP és DON100+SCOP és DON200+SCOP) esetében külön rANOVA analízist végeztünk. Ezután azt vizsgáltuk, hogy a kezelésekek és a késleltetési idő együttesen, hogyan befolyásolják a reakcióidőt. Ebben az esetben is az eredményeket minden vizsgálni kívánt kezelés kombináció (VEH+VEH és VEH+SCOP; VEH+VEH és DON200+VEH; VEH+SCOP és DON100+SCOP és DON200+SCOP) esetében külön rANOVA analízissel értékeltük. Értékeltük a kezelésekek és a késleltetési idő főhatását, valamint ezek interakcióját. A páros összehasonlításokhoz Fisher’s Least Significant Difference (LSD) post hoc tesztet használtunk. Az elemzés során vizsgáltuk a késleltetési idő hatását a kezelésekek belül, valamint a kezelésekek közötti különbségeket a késleltetési idő kategóriáin belül. A kimutatott hatásokat szignifikánsnak tekintettük, ha a p érték kisebb mint 0,05.

5. EREDMÉNYEK

5.1. Kolinerg ágensek figyelemre gyakorolt hatásainak vizsgálata PVT feladatban

A várakozási idő hatása a teljesítményre és a reakcióidőre PVT feladatban

Az előzetes kondicionálásnak köszönhetően az állatok a kontroll (VEH+VEH) kezelés esetében stabilan magas teljesítményt (PR) és gyors reakcióidőt mutattak. Az átlagos teljesítmény $95,8 \pm 2,8\%$ (átlag \pm sztenderd hiba; *s.e.m.*, 3.A. ábra), a kései válaszok száma $5 \pm 1,2$ darab, a korai válaszok száma pedig $13 \pm 11,7$ darab volt. A kísérleti állatok reakcióidő mediánjából (az állatok egy kísérleti ülésen belül rögzített reakcióidő adatainak az adott kísérleti feltételre vonatkozó középértéke) számolt csoportátlag (vagyis a kezelésen belül az állatok medián reakcióidejének átlaga) 361 ± 12 ms volt (3.B. ábra). A kontroll kezelés esetében a reakcióidő szignifikánsan gyorsabb volt a hosszabb várakozási idő (FP) esetében (lineáris vegyes modell, egyszerű FP hatás a kontroll kezelésben: $t_{34,7} = 3,31$, $p=0,0022$; megjegyzés: ez a vizsgálatba vétel kritériuma volt; 3.B. ábra). Ezzel szemben az FP-nek nem volt szignifikáns hatása a teljesítményre ($F_{8,24}=1,59$, $p=0,18$, $\eta_p^2=0,35$). Ezek alapján először a kezelések teljesítményre gyakorolt hatását elemeztük az FP figyelembevétel nélkül, majd a reakcióidő elemzését végeztük el az FP hatásának függvényében. Végül a reakcióidő adatok eloszlását analizáltuk shift függvény analízis segítségével, azt vizsgálva, hogy a kezelések és az FP hatásai miként változtatták meg a reakcióidő adatok eloszlását. A kontroll kezelésben kapott eredmények alapján az állatok teljesítménye tükrözte a korábbi kondicionálás során kapott stabil eredményeket, ami biztosította, hogy a farmakológiai kezelések hatásait megfelelően magas teljesítmény mellett tudjuk detektálni.

A szkopolamin és a donepezil hatása az átlagos teljesítményre és a reakcióidőre

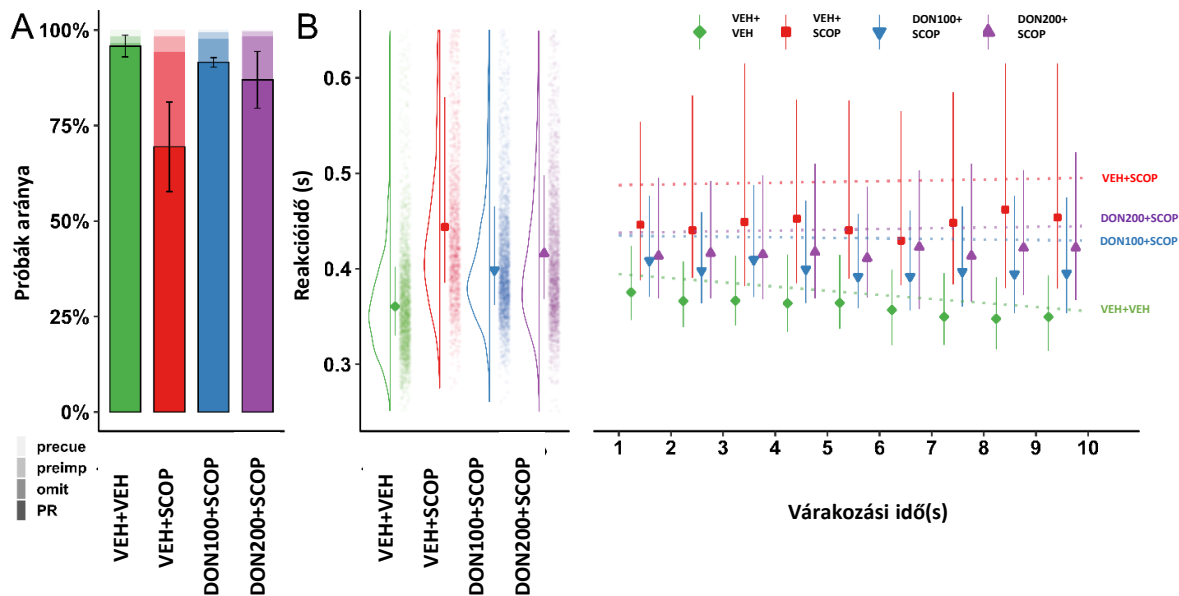
A kezelések hatásának elemzése marginálisan szignifikáns kezelés főhatást mutatott a teljesítményre ($F_{3,9}=3,28$, $p=0,073$, $\eta_p^2=0,52$, 3.A. ábra). Legjelentősebb hatása a szkopolamin (SCOP) kezelésnek volt, ami a kontrollhoz (VEH+VEH) képest szignifikánsan csökkentette a teljesítményt (VEH+SCOP vs. VEH+VEH post hoc $p=0,017$). Az alkalmazott 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -os dózisú donepezil (DON100+SCOP) kezelés szignifikánsan ellensúlyozta a szkopolamin által kiváltott teljesítmény csökkenést (VEH+SCOP vs. DON100+SCOP post hoc $p=0,037$), míg a donepezil 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -os (DON200+SCOP) dózisa marginálisan szignifikáns módon ellensúlyozta a szkopolamin által kiváltott teljesítmény csökkenést (VEH+SCOP vs. DON200+SCOP post hoc $p=0,085$). A donepezil 100 és 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -os dózisa között nem találtunk szignifikáns különbséget (DON100+SCOP vs. DON200+SCOP post hoc $p=0,623$). Ehhez a

teljesítmény változáshoz főként a kései válaszok számának változása vezetett, míg a korai válaszok kevésbé befolyásolták (Friedman ANOVA a négy kezelés mentén, kései válaszok: $\chi^2(3)=10,8$; $p=0,013$; korai válaszok: $\chi^2(3)=3,9$; $p=0,272$). A szkopolamin kezelés a kései válaszok számának (VEH+SCOP: $157,3 \pm 71,8$ db.) szignifikáns növekedését eredményezte a kontrollhoz (VEH+VEH: $5 \pm 1,2$ db.) képest (Dunn teszt: VEH+SCOP vs. VEH+VEH: $p < 0,01$). A $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ -os (DON100+SCOP: $42,8 \pm 9,5$ db.) és a $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ -os (DON200+SCOP: $89,3 \pm 61,2$ db.) donepezil dózisok nem gyakoroltak szignifikáns hatást a kései válaszok számára (Dunn teszt DON100+SCOP vs. VEH+SCOP: $p=0,6$; Dunn teszt DON200+SCOP vs. VEH+SCOP: $p=0,6$).

A lineáris vegyes modell megerősítette a kezelés főhatást a reakcióidőre ($F_{3,24,1}=15,2$, $p=10^{-5}$; 3.B. ábra). A reakcióidő szignifikánsan lassult a szkopolamin kezelés hatására a kontrollhoz képest (kontraszt: minden szkopolamint tartalmazó kezelés vs. VEH+VEH: $t_{24,0}=5,8$; $p=5 \times 10^{-6}$), míg a donepezil kezelés részben ellensúlyozta a lelassult reakcióidőt (kontraszt: DON100+SCOP és DON200+SCOP vs. VEH+SCOP: $t_{24,4}=-3,6$; $p=0,0015$), a dózistól függetlenül (kontraszt: DON200+SCOP vs. DON100+SCOP: $t_{23,8}=0,55$; $p=0,59$). Fontos, hogy a kontroll ülésben az FP hosszának növekedésével párhuzamosan a reakcióidő folyamatosan csökkent (egyszerű FP hatás a VEH+VEH kezelésben: $t_{34,7}=-3,31$; $p=0,0022$).

Az eredmények alapján az alkalmazott farmakológiai kezelések egyértelműen modulálják a reakcióidő függését az FP hosszától (kezelés \times FP: $F_{3,26,6}=3,29$; $p=0,036$): a kontroll üléssel ellentétben az FP hatása nem mutatható ki egyik farmakológiai kezelés esetében sem (egyszerű FP hatás az összes farmakológiai kezelési kondícióban: $|t| \leq 0,56$; $p \geq 0,58$). Ezt a mintázatot támasztja alá az interakciós kontrasztok elemzése is, ahol a kontroll ülés az FP hatásának szempontjából különbözik az összes farmakológiai ágenszt tartalmazó kezeléstől (kontraszt [összes farmakológiai kezelés vs. VEH+VEH] \times FP: $t_{26,0}=3,06$; $p=0,0052$). A farmakológiai kezelést tartalmazó ülések eredményei az FP hatásának tekintetében nem különböztek egymástól (kontraszt: [DON100+SCOP és DON200+SCOP vs. VEH+SCOP] \times FP: $t_{29,5}=-0,42$; $p=0,68$; [DON200+SCOP vs. DON100+SCOP] \times FP: $t_{24,9}=0,74$; $p=0,47$) és szignifikáns FP főhatást sem mutattak ($F_{1,26,9}=1,47$; $p=0,24$).

Tehát a szkopolamin által kiváltott teljesítménycsökkenés a kései hibák számának növekedéséből származott, amit a donepezil kezelés marginálisan szignifikáns módon ellensúlyozott. Az átlagos reakcióidőt a szkopolamin kezelés lelassította, amit a donepezil kezelés részben helyreállított. Továbbá a szkopolamin kezelés megszüntette a várakozási idő hatását a reakcióidőre, amit a donepezil kezelés nem tudott ellensúlyozni.



3. ábra. (A) A szkopolamin és a donepezil hatása az átlagos teljesítményre. A szkopolamin (VEH+SCOP) kezelés szignifikánsan csökkentette az állatok teljesítményét (PR, fekete keretben) a kontrollhoz (VEH) képest, és ezt a hatást részlegesen ellensúlyozta a donepezil kezelés (DON100+SCOP, DON200+SCOP). Az átlátszatlan, fekete kerettel ellátott oszlopok jelölik a csoport átlagot, a hibásáv az átlaghoz tartozó sztenderd hibát (s.e.m) mutatja. A teljesítmény oszlop fölött csökkenő árnyékolással a kései válaszok (omit), a korai válaszok (preimp) és a figyelmeztető inger megelőző válaszok (precue) aránya látható. Az eredményekből tisztán látható, hogy a szkopolamin okozta teljesítménycsökkenés legjelentősebb részét a kései válaszok számának növekedése okozza.

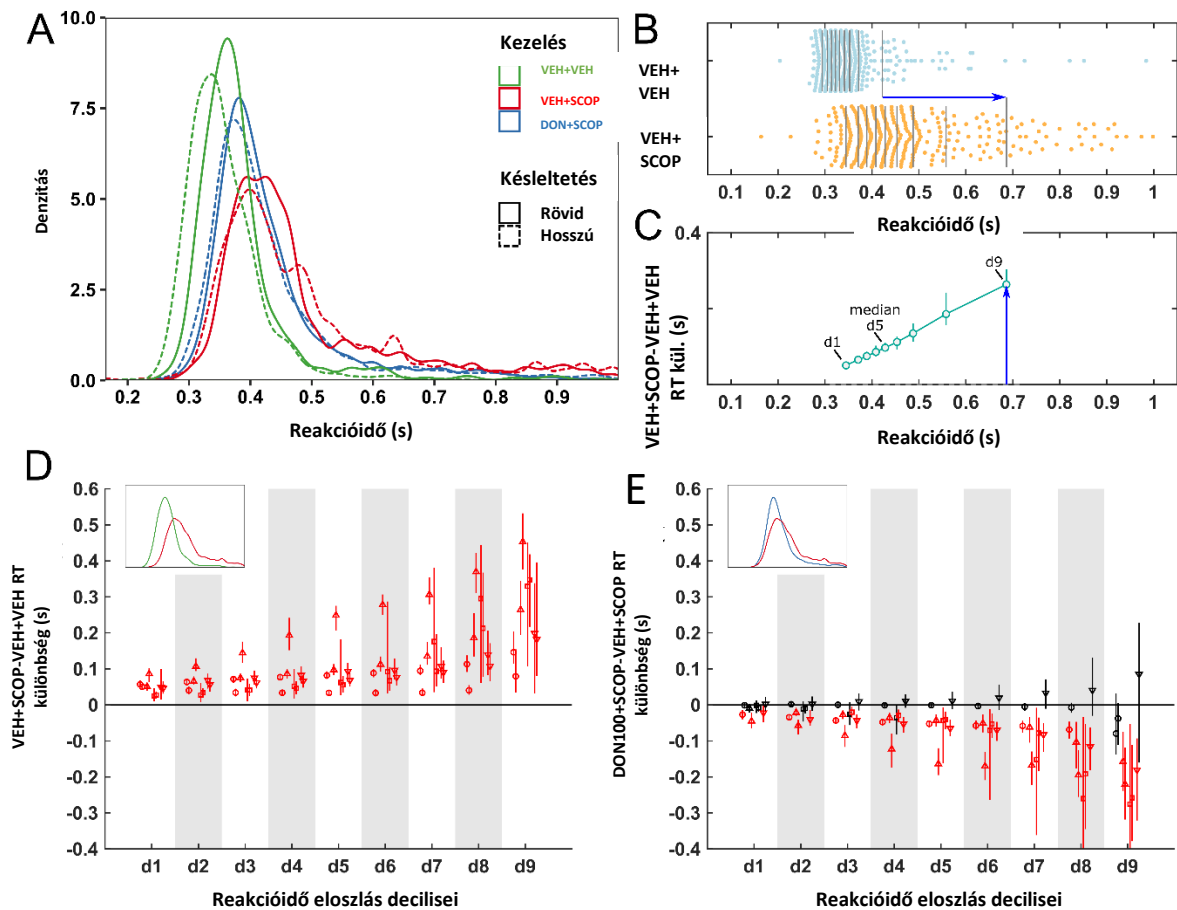
(B) A szkopolamin és a donepezil hatása a reakcióidőre, illetve a reakcióidő és a várakozási idő interakciójára. Bal oldalon a reakcióidők eloszlása látható mind a négy kezelési kombinációban. A középén látható adatjelölő mutatja a mediánok csoportátlagát, a hibásávok pedig a második és a kilencedik decilis közötti tartományt fedik le (szintén csoportátlagok). A reakcióidő adatok eloszlását (minden állat minden kezelési ülésének reakcióidőit együttesen), simított hisztogrammal (balra), az egyedi reakcióidő adatokat pedig dot-plottal (jobbra) szemléltetjük. A jobb oldali grafikon az egy-egy másodperc hosszúságú várakozási idő intervallumokhoz tartozó reakcióidő adatok átlagát és hibásávját mutatja be, a második, ötödik és kilencedik decilisek alapján. A várakozási idő és a reakcióidő közötti lineáris kapcsolatot a pontozott vonalak szemléltetik, amit a lineáris vegyes modellel határoztunk meg. A lineáris modell marginális átlagai és a mediánok közötti távolság arányos a reakcióidő adatok eloszlásának ferdeségével. A kontroll kezelés esetében a várakozási idő növekedésével párhuzamosan a reakcióidő folyamatosan csökken. A szkopolamin kezelés lassította a reakcióidőt és megszüntette a várakozási idő reakcióidőre gyakorolt hatását. Az alkalmazott 100 és 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -os donepezil kezelés összességében csökkentette a szkopolamin kezelés által kiváltott reakcióidő lassulást, de nem állította helyre várakozási idő (gyorsító irányú) hatását a reakcióidőre.

A kezelések hatása a reakcióidő–eloszlásra

A kezelések reakcióidő–eloszlásra gyakorolt hatását a *4.A ábra* szemlélteti, ahol az összes állat, összes ülésének RT adatát együttesen ábrázoltuk hisztogramsimítással. A kezelések eloszlásokra gyakorolt hatásainak statisztikai meghatározásához, állatonként, minden üléspáron és az összes decilisben (1–9) shift függvény analízist alkalmaztunk (Rousselet et al. 2017). A shift függvény analízis lehetőséget biztosít, hogy összehasonlítsunk és megjelenítsünk két eloszlás decilisei közötti különbségeket (*4.B, C ábra*).

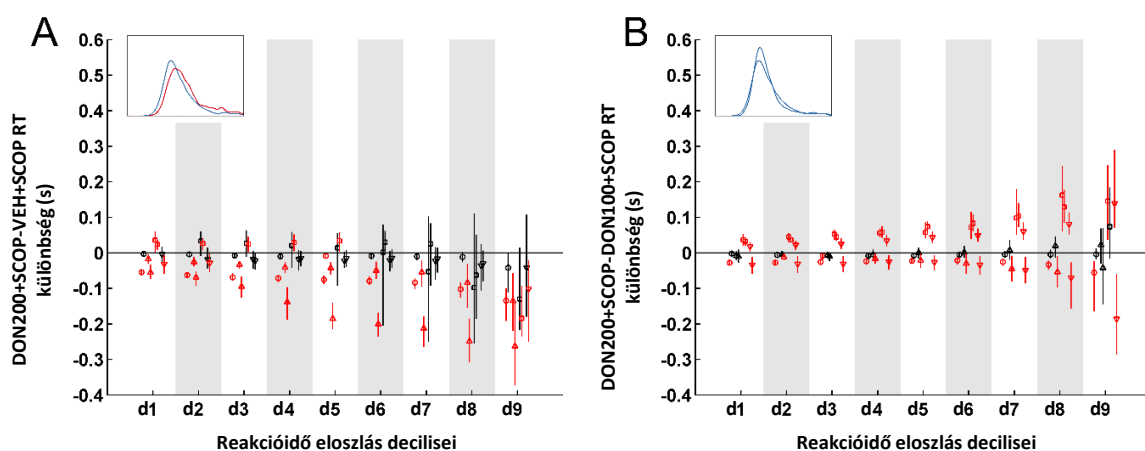
A szkopolamin kezelés hatására az egész eloszlás tekintetében lassul a reakcióidő a kontrollhoz képest (*4.A ábra*). Ez a hatás a lassabb reakcióidők esetében még inkább kifejezett, ami a reakcióidő adatok eloszlásában egy erős lassú irányba elnyúló fark megjelenését eredményezi a szkopolamin kezelés hatására. Ez a lassú válaszkomponens valószínűleg a figyelmi lapszusok következtében alakult ki. A shift függvény analízis eredményei alapján az összes állat, összes ülésének, minden decilisében kimutatható a szkopolamin reakcióidőt lassító hatása. (*4.B, C, D ábra*). Tehát a szkopolamin kezelés lassítja a reakcióidőt, amely hatás a lassabb decilisek felé haladva egyre kifejezettebb.

A donepezil kezelés szignifikánsan javította a szkopolamin által lelassult reakcióidőt (*4.A ábra*). Két állat egy–egy kísérleti ülését kivéve a 100 µg/kg-os dózisú donepezil kezelés az egész eloszlás tekintetében szignifikáns eltolódást eredményezett (*4.E ábra*). Hasonlóan a szkopolamin hatásához a donepezil is a reakcióidő lassabb deciliseinek esetében volt hatékonyabb, vagyis csökkentette a figyelmi lapszusok számát. A donepezil kezelés reakcióidő–eloszlásra gyakorolt hatása magasabb (200 µg/kg) dózis alkalmazása esetén nem különbözött szignifikánsan az alacsonyabb dózistól (*5.B ábra*).



4. ábra. A szkopolamin és a donepezil hatása a reakcióidő adatok eloszlására. **(A)** A reakcióidő (RT) eloszlása a különböző kezelési kondíciókban, rövid és hosszú várakozási idő kategóriákban (rövid – folyamatos vonal: 1,1–3,9 s; hosszú – szaggatott vonal: 7,1–9,9 s), összegezve a kísérleti üléseket és az állatokat. A jobb átláthatóság érdekében a két alkalmazott donepezil dózis hatását összegezve ábrázoljuk (DON+SCOP – kék görbe). A szkopolamin kezelés (VEH+SCOP – piros görbe) hatására a reakcióidő-eloszlás görbéje a kontrollhoz (VEH+VEH – zöld görbe) képest jobbra (a lassabb válaszok irányába) tolódott. Ezt a hatást a DON+SCOP kezelés részben kompenzálta. A reakcióidő a VEH+VEH kezelésben lassabb volt a rövid várakozási idő esetében, mint a hosszú várakozási idő esetében. Azonban ez a mintázat nem mutatható ki egyik farmakológiai kezelés esetében sem. **(B)** A reakcióidő-eloszlás szemléltetése az egyik állat két ülése (egy VEH+VEH és egy VEH+SCOP) alapján, amely a tipikus szkopolamin hatást mutatja be. A függőleges szürke vonalak mutatják az eloszlások deciliseit. A kék nyíl a VEH+SCOP kezelés kilencedik decilisének eltolódását jelzi a VEH+VEH-hez képest. **(C)** Shift függvény analízis a reakcióidő-eloszlások különbségének kimutatására a *B* panelen bemutatott VEH+SCOP és VEH+VEH üléseken. A shift függvény analízis esetén a különbséget a VEH+SCOP és a VEH+VEH kezelések között minden decilisben külön ábrázoljuk. Az x tengelyen a decilisekhez tartozó, szkopolamin kezelés esetében mérhető reakcióidő látható. A VEH+SCOP kezelés minden decilise a VEH+VEH kezelés azonos deciliséhez van hasonlítva. Szemléltetésül, a kék nyíl jelzi a *B* panelen bemutatott különbséget, a VEH+VEH és a VEH+SCOP kezelés kilencedik decilise között. A következő shift függvény analízis bemutató grafikonok mindegyike 8 shift függvény analízist mutat be (a kísérlet teljes megismétlése miatt állatonként minden kezelésből kettőt). **(D)** A szkopolamin kezelés hatása a kontrollhoz hasonlóan shift függvény analízisben. Ebben

az esetben ahelyett, hogy a *C panele*n látott módon, az *x tengely*en a decilisek tényleges reakcióidő értékeit mutatnánk be, a deciliseket egyenlő osztásközzel jelenítjük meg d1–d9 néven. A bal felső sarokban látható eloszlásdiagram az *A panele*n használt színmeghatározással szemlélteti, hogy melyik reakcióidő eloszlásokat hasonlítjuk össze. A marker típusok a különböző állatok eredményeit szemléltetik (az ismételt mérési elrendezés miatt decilisenként kettőt). A piros szín a szignifikáns különbségeket mutatja. A szkopolamin kezelés hatására minden állat mindegyik kísérleti ülésben szignifikánsan lassabb reakcióidőt produkált, amely hatás a lassabb decilisek felé egyre kifejezettebb. **(E) A shift függvény analízis alapján a donepezil 100 µg/kg-os dózisa (DON100+SCOP) összehasonlítva a VEH+SCOP kezeléssel**, gyorsítja a szkopolamin kezelés miatt lelassult reakcióidőt, különösen a lassú decilisek esetében. A függőleges vonalak 95%-os szimultán bootstrap konfidencia intervallumok.

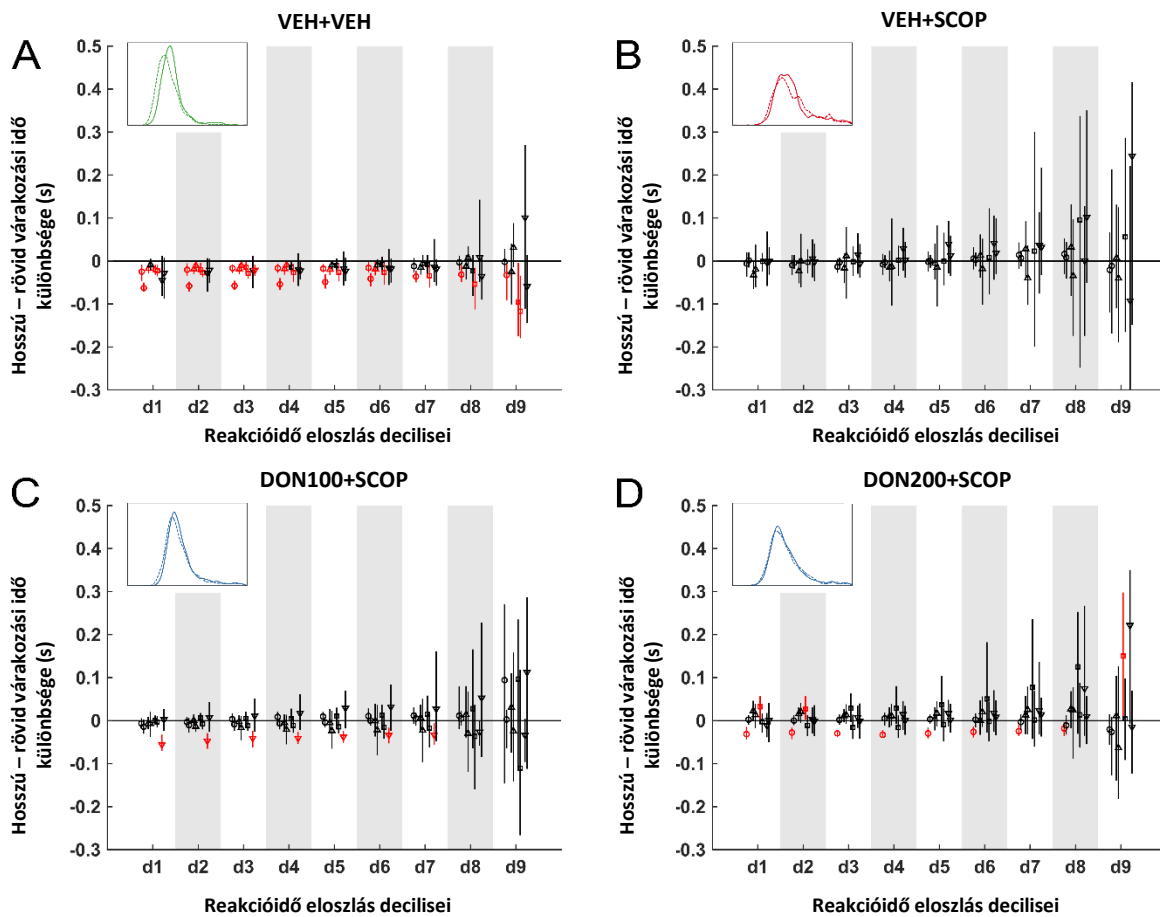


5. ábra. (A) A donepezil 200 µg/kg-os dózisának (DON200+SCOP) hatása a szkopolaminhoz (VEH+SCOP) hasonlítva shift függvény analízisben. A bal felső sarokban látható eloszlásdiagram a *4.A panele*n használt színmeghatározással szemlélteti, hogy melyik reakcióidő eloszlásokat hasonlítjuk össze. A marker típusok a különböző állatok eredményeit szemléltetik (az ismételt mérési elrendezés miatt decilisenként kettőt). A piros szín a szignifikáns különbségeket mutatja. A DON200+SCOP kezelés részben gyorsítja a szkopolamin kezelés miatt lelassult reakcióidőt. **(B) A shift függvény analízisben a donepezil 200 µg/kg-os dózisának hatása (DON200+SCOP) összehasonlítva a donepezil 100 µg/kg-os dózisával (DON100+SCOP)**. A DON200+SCOP a kísérleti ülések felében hatásosabb volt, azonban a kísérleti ülések másik felében a DON100+SCOP bizonyult hatásosabbnak. Ezért a DON100+SCOP kezelés esetében látható reakcióidő-eloszlás átlaga nem különbözik a DON200+SCOP-tól. A függőleges vonalak 95%-os szimultán bootstrap konfidencia intervallumok.

A várakozási idő hatása a reakcióidő-eloszlásra

Az FP reakcióidőre gyakorolt hatásának vizsgálatához, kialakítottunk egy rövid (1,1–3,9 s) és egy hosszú (7,1–9,9 s) FP kategóriát és minden kezelésen belül shift függvény analízis segítségével hasonlítottuk össze őket. A kontroll (VEH+VEH) kezelésben a hosszabb FP gyorsabb reakcióidőt eredményezett, különösen a gyorsabb decilisek esetében (*6.A ábra*). A

szkopolamin kezelés (VEH+SCOP) az egész eloszlásban megszüntette a reakcióidő függését az FP-től (6.B ábra). Az alkalmazott donepezil dózisok (DON100+SCOP, DON200+SCOP) nem voltak hatékonyak a szkopolamin által megszüntetett FP hatás visszaállításában, tehát nem állították vissza a reakcióidő FP függését (6.C, D ábra).



6. ábra. A várakozási idő (FP) hatásának vizsgálata a reakcióidő adatok eloszlásra, shift függvény analízis segítségével. A reakcióidő adatok eloszlásának szemléltetéséhez a hosszú és a rövid várakozási idővel rendelkező próbák eredményeinek különbségét mutatjuk be. Minden panel összesen nyolc shift függvény analízist tartalmaz (négy állat minden kísérleti ülésre, kétszeres ismétléssel). A bal felső sarokban látható eloszlásdiagram a 4.A paneleken használt színmeghatározással szemlélteti, hogy melyik reakcióidő eloszlásokat hasonlítjuk össze. Minden marker típus a különböző állatok adott deciliséhez tartozó eredményeit szemlélteti (az ismételt mérési elrendezés miatt decilisenként kétfőt). A piros szín a szignifikáns különbségeket mutatja. **(A)** A kontroll (VEH+VEH) kezelésben a hosszabb FP gyorsabb reakcióidőt eredményezett, különösen a gyorsabb decilisek esetében. **(B)** A szkopolamin kezelés megszüntette az FP hatását a reakcióidőre. **(C, D)** Egyik alkalmazott donepezil dózis (DON100+SCOP, DON200+SCOP) sem volt képes helyreállítani a szkopolamin által megszüntetett FP hatást. A függőleges vonalak 95%-os szimultán bootstrap konfidencia intervallumok.

5.2. Kolinerg ágensek munkamemóriára gyakorolt hatásainak vizsgálata késleltetett minta–felismerési feladatban

A késleltetési idő hatása a kontroll kezelésben

A DMTS vizsgálatokban hat felnőtt hím rhesus makákót vett részt. A kísérletek során öt kezelési kombinációt alkalmaztunk (2. *ábra*). Kísérleteinket placebo kontrollált, keresztezett elrendezésű, ismételt kezeléssel protokoll szerint végeztük. A kontroll (VEH+VEH) kezelés esetében az átlagos teljesítmény $71,5 \pm 5,2$ % volt (Átlag \pm s.e.m.). A kontroll kezelés esetében a késleltetési idő hatásának rANOVA analízise szignifikáns főhatást mutatott a teljesítményre ($F_{2,10}=16,842$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,77$; 7. *ábra*). A közepes késleltetés esetén a teljesítmény szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a rövid késleltetésben (RÖVID vs. KÖZEPES: $p=0,032$). A hosszú késleltetés esetében a teljesítmény tovább csökkent és szignifikánsan alacsonyabb szintet ért el, mint a közepes késleltetésben (KÖZEPES vs. HOSSZÚ: $p=0,008$).

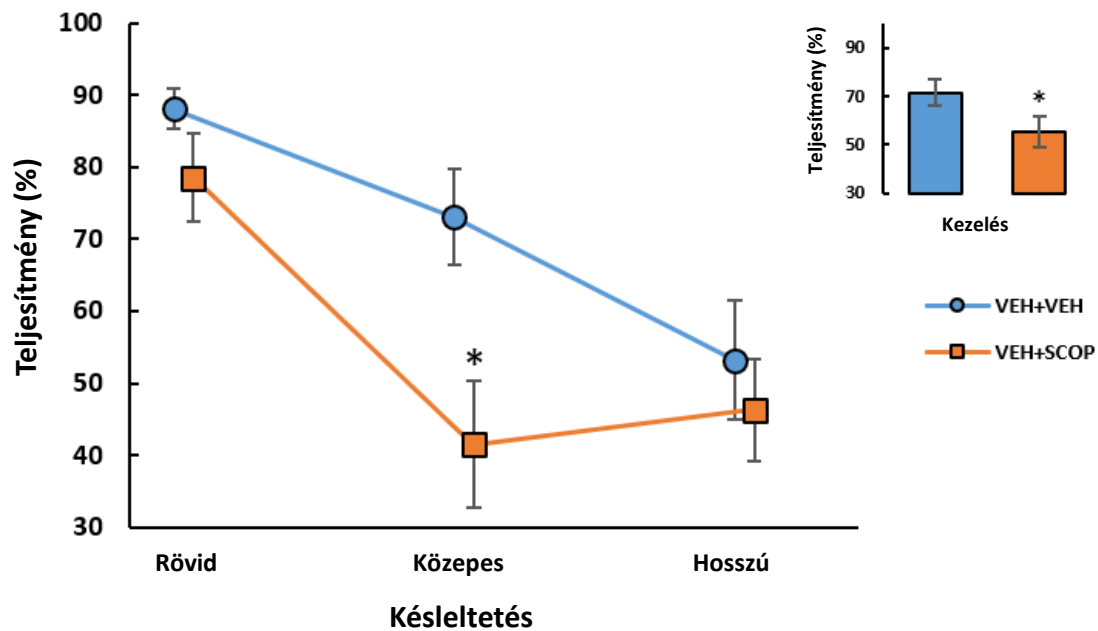
A kontroll kezelés esetében az átlagos reakcióidő 2363 ± 141 ms volt (Átlag \pm s.e.m.). Kontroll esetben a késleltetési idő hatásának rANOVA analízise szignifikáns főhatást mutatott az átlagos reakcióidőre ($F_{2,10}=18,902$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,79$; 10. *ábra*). A reakcióidő szignifikánsan lassabb volt a közepes késleltetés esetében, mint a rövid késleltetésnél (RÖVID vs. KÖZEPES: $p=0,001$), de a közepes és a hosszú késleltetési idő esetében mért reakcióidők nem különböztek egymástól szignifikánsan (KÖZEPES vs. HOSSZÚ: $p=0,198$).

A VEH+VEH kezelésben kapott eredmények alapján az állatok átlagos teljesítménye a késleltetési idő növekedésével párhuzamosan folyamatosan csökkent, és a reakcióidő lassult, ami egybevágh a korábbi irodalmi adatokkal és az állatok megfelelően kondicionált állapotára utal, ami alapvető feltétele a farmakológiai hatások megbízható detektálásának.

Az alkalmazott farmakológiai kezelések és a késleltetési idő hatása a teljesítményre

Elemeztük a kezelések hatását az átlagos teljesítményre. Ebben az esetben az rANOVA analízis eredménye alapján a szkopolamin kezelés hatására a teljesítmény szignifikánsan csökkent (7. *ábra*) a kontroll kezeléshez képest ($F_{1,5}=18,133$; $p=0,008$; $\eta_p^2=0,78$; VEH+VEH vs. VEH+SCOP $p=0,008$). Az eredmények a késleltetési idő növekedésével párhuzamosan szignifikáns teljesítmény csökkenést igazoltak ($F_{2,10}=25,079$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,83$), valamint szignifikáns interakciót mutattak a késleltetési idő és a kezelés között ($F_{2,10}=5,213$; $p=0,028$; $\eta_p^2=0,51$). A szkopolamin kezelés esetében a közepes késleltetési időben szignifikánsan csökkent a teljesítmény, a rövid késleltetéshez képest (RÖVID vs. KÖZEPES $p<0,001$). Így a közepes késleltetési időben a szkopolamin hatására teljesítmény lecsökkent a hosszú

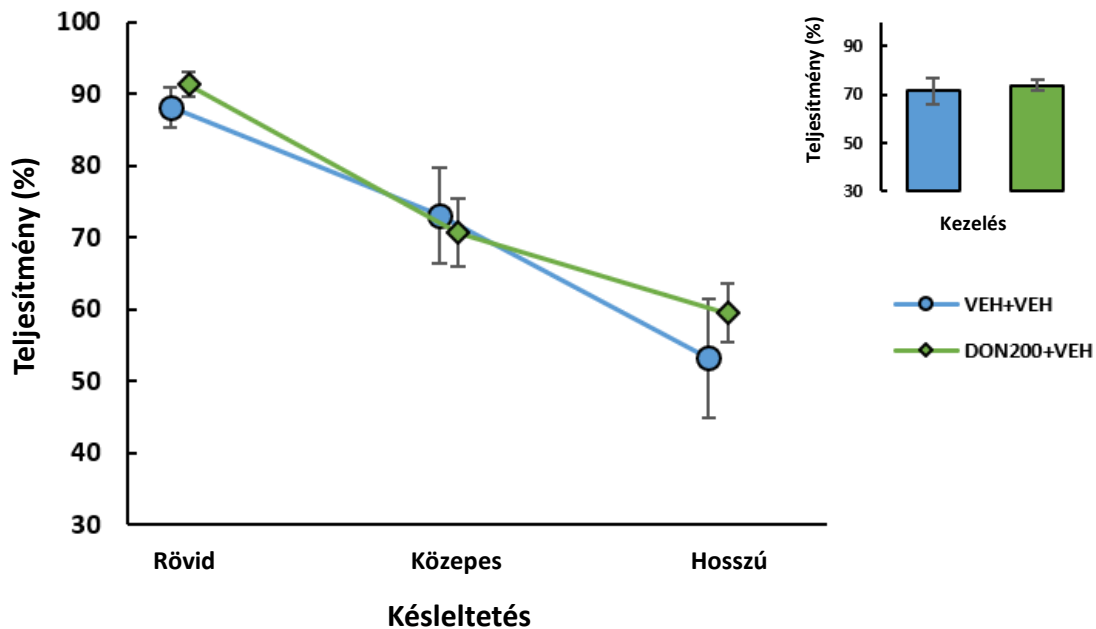
késleltetési időben tapasztalható szintre, ahonnan további csökkenést nem mutatott (KÖZEPES vs. HOSSZÚ $p=0,438$). A szkopolamin kezelés szignifikánsan csökkentette a teljesítményt a közepes késleltetési idő esetében (VEH+VEH vs. VEH+SCOP $p<0,001$), azonban nem volt szignifikáns hatása a rövid (VEH+VEH vs. VEH+SCOP $p=0,136$) és a hosszú (VEH+VEH vs. VEH+SCOP $p=0,269$) késleltetési időben.



7. ábra. A szkopolamin (VEH+SCOP) kezelés hatása a kontrollhoz (VEH+VEH) képest az átlagos teljesítményre, három késleltetési kategóriában (RÖVID, KÖZEPES, HOSSZÚ). Az egyszerűsített oszlopdiagram szemlélteti, hogy a szkopolamin kezelés hatására az átlagos teljesítmény szignifikánsan csökkent a kontroll kezeléshez képest. A szkopolamin kezelés hatására a teljesítmény már a közepes késleltetési idő esetében eléri a minimum értéket, míg a kontroll kezelés esetében a teljesítmény lassabban, de folyamatosan csökken a minimum értékig. Az alkalmazott kezelések rövidítéseit a 2.B ábra mutatja be. A hibasávok az átlag sztenderd hibáját (s.e.m.) mutatják. Csillaggal (*) a kontroll csoporthoz (VEH+VEH) képest kimutatott szignifikáns kezelési hatást ($p<0,05$) jelezzük az adott a késleltetési kategórián belül.

A donepezil önmagában történő alkalmazás esetén (DON200+VEH) a kontrollal (VEH+VEH) összehasonlítva (8. ábra) nem gyakorolt szignifikáns hatást a teljesítményre ($F_{1,5}=0,4$; $p=0,555$; $\eta_p^2=0,07$). Az rANOVA analízis szignifikáns késleltetési idő főhatást igazolt ($F_{2,10}=29,627$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,86$), azonban nem találtunk szignifikáns interakciót a kezelés és a késleltetési idő között ($F_{2,10}=0,73$; $p=0,502$; $\eta_p^2=0,13$). Ezek alapján megállapítható, hogy a teljesítmény szignifikánsan csökken ahogy a késleltetési idő növekszik,

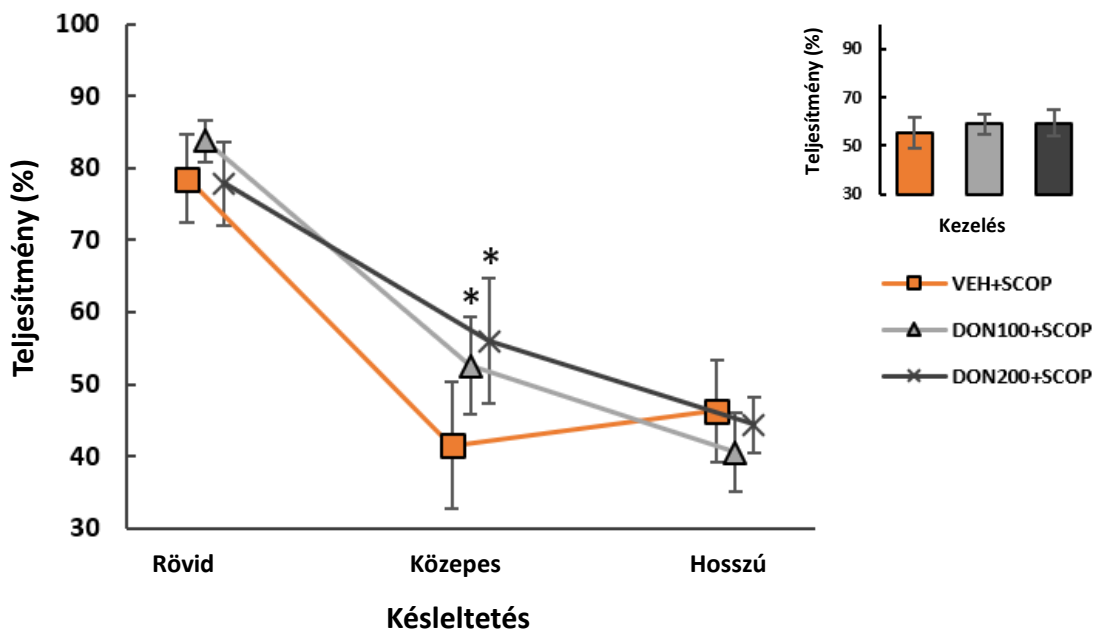
a kontroll kezelés esetében (RÖVID vs. KÖZEPES $p=0,029$; KÖZEPES vs. HOSSZÚ $p=0,007$) és marginálisan szignifikáns módon csökken a donepezil önmagában történő alkalmazása esetén (RÖVID vs. KÖZEPES $p=0,002$; KÖZEPES vs. HOSSZÚ $p=0,052$).



8. ábra. Az önmagában alkalmazott donepezil kezelés (DON200+VEH) hatása az átlagos teljesítményre a kontrollhoz (VEH+VEH) képest, három késleltetési kategóriában (RÖVID, KÖZEPES, HOSSZÚ). Az egyszerűsített oszlopdiagram illusztrálja, hogy az önmagában alkalmazott donepezil kezelésnek nincs szignifikáns hatása az átlagos teljesítményre a kontrollhoz képest. A diagram szemlélteti, hogy az átlagos teljesítmény mindkét kezelés-kombináció esetében hasonlóan csökken a késleltetési idő növekedésével. A hibásávok az átlag sztenderd hibáját (s.e.m.) mutatják.

Egy újabb rANOVA analízis eredményei alapján elemeztük a donepezil (DON100+SCOP; DON200+SCOP) hatását a szkopolaminnal (VEH+SCOP) szemben együttes alkalmazás mellett (9. ábra). Ebben az esetben az rANOVA nem igazolt szignifikáns kezelés főhatást a teljesítményre ($F_{2,10}=1,415$; $p=0,288$; $\eta_p^2=0,22$). Ezzel szemben a késleltetési idő szignifikáns főhatását itt is sikerült igazolni ($F_{2,10}=31,475$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,86$), továbbá szignifikáns interakció igazolódott a kezelés és a késleltetési idő között ($F_{4,20}=2,985$; $p=0,044$; $\eta_p^2=0,37$). A donepezil kezelések esetében a késleltetési idő miatt jelentkező teljesítmény csökkenés eltérő ütemet mutatott, mint a szkopolamin kezelésben. A szkopolamin esetében a teljesítmény a közepes késleltetési idő mellett elérte a legalacsonyabb értéket, ezzel szemben a donepezil kezelés esetében a kontroll (VEH+VEH) kezeléshez hasonlóan (7. ábra) a

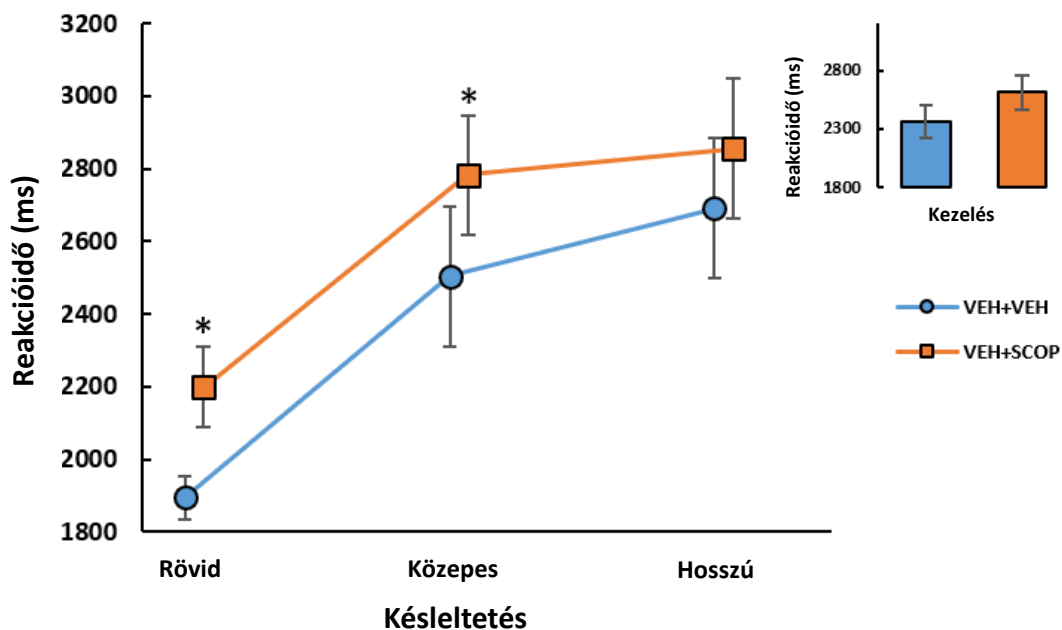
késleltetési idő növekedésével párhuzamosan csökkent a teljesítmény (DON100+SCOP: RÖVID vs. KÖZEPES $p < 0,001$; KÖZEPES vs. HOSSZÚ $p = 0,016$; DON200+SCOP: RÖVID vs. KÖZEPES $p < 0,001$; KÖZEPES vs. HOSSZÚ $p = 0,019$; 9. ábra). A kezelés hatásának ezen mintázatát igazolja, hogy az alacsony és a magas dózisú donepezil kezelés egyaránt szignifikánsan növelte a teljesítményt a szkopolamin kezeléshez képest a közepes késleltetési idő esetében (DON100+SCOP vs. VEH+SCOP $p = 0,025$; DON200+SCOP vs. VEH+SCOP $p = 0,005$). Ezzel szemben nem találtunk szignifikáns különbséget a kezelések között a rövid (DON100+SCOP vs. VEH+SCOP $p = 0,264$; DON200+SCOP vs. VEH+SCOP $p = 0,890$) és a hosszú (DON100+SCOP vs. VEH+SCOP $p = 0,222$; DON200+SCOP vs. VEH+SCOP $p = 0,678$) késleltetési idők esetében.



9. ábra. A donepezil és a szkopolamin együttes alkalmazásának (DON100+SCOP; DON200+SCOP) hatása a szkopolamin önmagában történő alkalmazásához (VEH+SCOP) képest az átlagos teljesítményre, három késleltetési kategóriában (RÖVID, KÖZEPES, HOSSZÚ). Az egyszerűsített oszlopdiaagram illusztrálja, hogy a donepezil kezelésnek nincs szignifikáns főhatása az átlagos teljesítményre a szkopolaminhoz képest. A vonaldiagram szemlélteti, hogy a szkopolamin kezelés esetében a teljesítmény a közepes késleltetés mellett már eléri a legalacsonyabb értéket, ezzel szemben a donepezil kezelés hatására folyamatos csökkenést mutat. Az alkalmazott kezelések rövidítéseit a 2.B ábra mutatja be. A hibásávok az átlag sztenderd hibáját (s.e.m.) mutatják. Csillaggal (*) a szkopolaminnal kezelt csoporthoz (VEH+SCOP) képest kimutatott szignifikáns kezelési hatást ($p < 0,05$) jelezzük az adott a késleltetési kategórián belül.

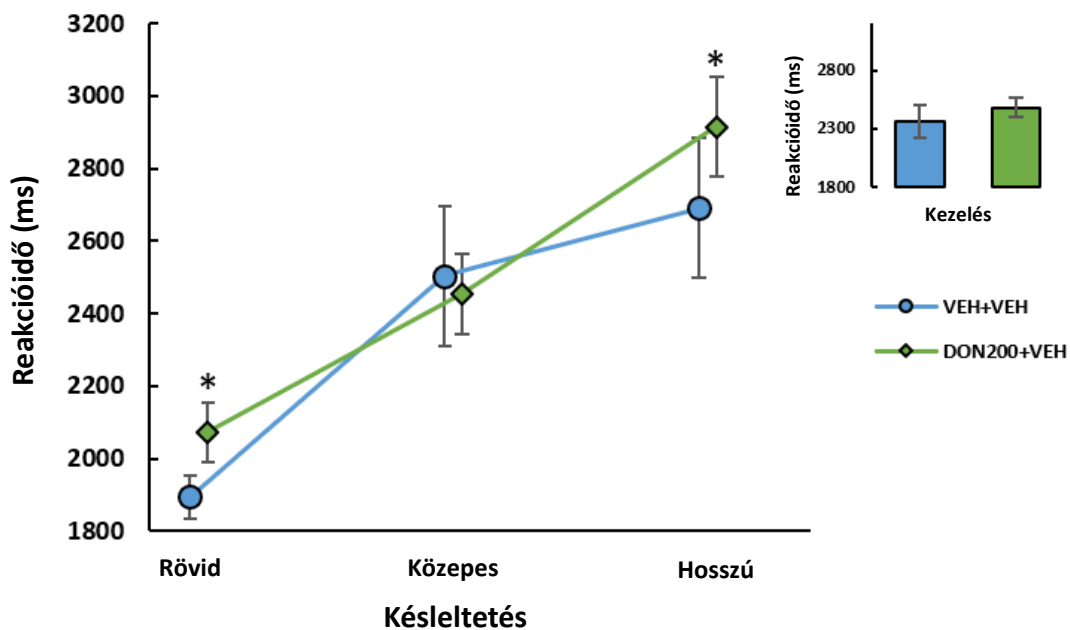
Az alkalmazott farmakológiai kezelések és a késleltetési idő hatása a reakcióidőre

Szintén külön rANOVA analízisek eredményei alapján elemeztük a kezelések átlagos reakcióidőre gyakorolt hatását. Az rANOVA nem mutatott ki szignifikáns különbséget ($F_{1,5}=3,681$; $p=0,113$; $\eta_p^2=0,42$) a szkopolamin és a kontroll kezelés között (10. ábra). Az eredmények alapján azonban a késleltetési időnek ebben az esetben is szignifikáns hatása van az átlagos reakcióidőre ($F_{2,10}=66,217$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,93$). A kezelés és a késleltetési idő között szignifikáns interakció nem igazolódott ($F_{2,10}=0,22$; $p=0,804$; $\eta_p^2=0,04$). A közepes késleltetés mindkét kezelési kombináció esetében lassabb reakcióidőt eredményezett, mint a rövid késleltetés (VEH+VEH: RÖVID vs. KÖZEPES $p=0,003$; VEH+SCOP: RÖVID vs. KÖZEPES $p=0,004$), azonban a hosszú késleltetési idő szignifikánsan nem lassította tovább a reakcióidőt, egyik kezelési kombinációban sem (VEH+VEH: KÖZEPES vs. HOSSZÚ $p=0,265$, VEH+SCOP: KÖZEPES vs. HOSSZÚ $p=0,654$).



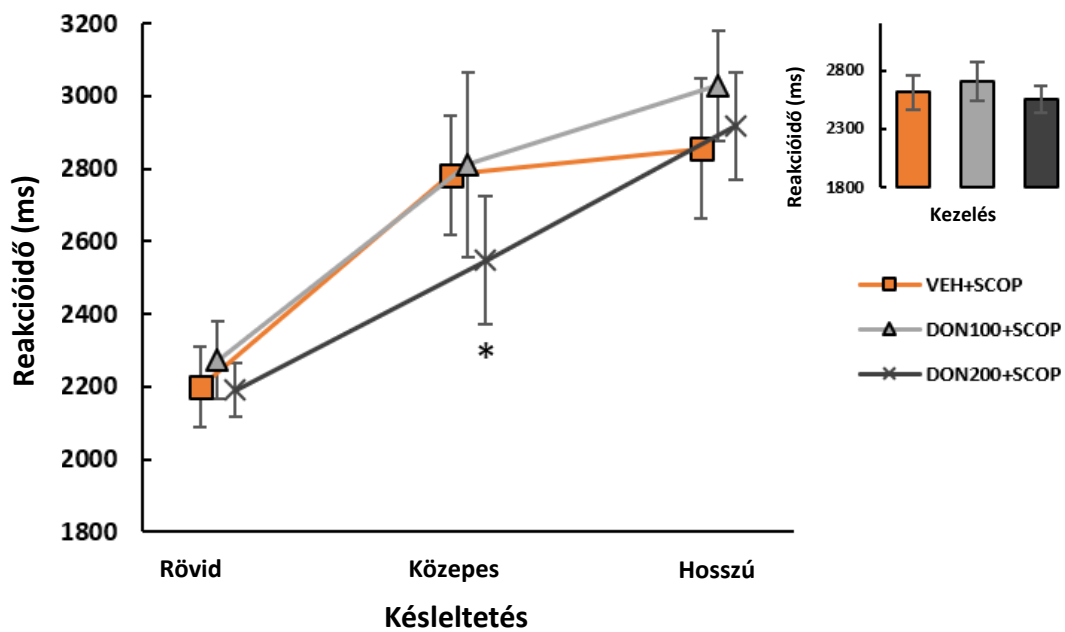
10. ábra. A szkopolamin (VEH+SCOP) kezelés hatása a kontrollhoz (VEH+VEH) képest az átlagos reakcióidőre, három késleltetési kategóriában (RÖVID, KÖZEPES, HOSSZÚ). Az egyszerűsített oszlopdiagram szemlélteti, hogy a szkopolamin kezelésnek, a kontroll kezeléshez viszonyítva, nem volt szignifikáns hatása az átlagos reakcióidőre. A kezelés és a késleltetési idő között szignifikáns interakció nem igazolódott. A vonaldiagramon látható, hogy a reakcióidő mindkét kezelés esetében, a közepes késleltetési időben szignifikánsan lassul, azonban a hosszú késleltetési időben már nem tapasztalható szignifikáns lassulás. Az alkalmazott kezelések rövidítései a 2.B ábra mutatja be. A hibásávok az átlag sztenderd hibáját (s.e.m.) mutatják. Csillaggal (*) a kontroll csoporthoz (VEH+VEH) képest kimutatott szignifikáns kezelési hatást ($p<0,05$) jelezzük az adott a késleltetési kategórián belül.

Az önmagában alkalmazott donepezil és a kontroll összehasonlítása esetében az rANOVA nem mutatott ki szignifikáns kezelés főhatást a reakcióidőre ($F_{1,5}=1,06$; $p=0,349$; $\eta_p^2=0,18$; 11. ábra). Viszont a késleltetési idő szignifikáns hatása itt is igazolódott ($F_{2,10}=21,953$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,81$), továbbá a kezelés és a késleltetési idő közötti interakció is kimutatható ($F_{2,10}=7,152$; $p=0,012$; $\eta_p^2=0,59$), amit magyarázhat a késleltetési idő donepezil kezelés alatt mutatkozó erősebb hatása (11. ábra). A post hoc eredmények alapján a késleltetési idő hatása mindkét kezelésben szignifikáns (VEH+VEH: RÖVID vs. KÖZEPES $p<0,001$; KÖZEPES vs. HOSSZÚ $p=0,007$; DON200+VEH: RÖVID vs. KÖZEPES $p<0,001$; KÖZEPES vs. HOSSZÚ $p<0,001$). Az önmagában alkalmazott donepezil kezelés a kontrollhoz képest lassabb reakcióidőt eredményezett a rövid (VEH+VEH vs. DON200+VEH $p=0,009$) és a hosszú (VEH+VEH vs. DON200+VEH $p=0,002$) késleltetés esetében, azonban nem volt hatása a közepes késleltetési időnél (VEH+VEH vs. DON200+VEH $p=0,382$).



11. ábra. Az önmagában alkalmazott donepezil kezelés (DON200+VEH) hatása a kontrollhoz (VEH+VEH) képest, az átlagos reakcióidőre, három késleltetési kategóriában (RÖVID, KÖZEPES, HOSSZÚ). Az egyszerűsített oszlopdiagram illusztrálja, hogy az önmagában alkalmazott donepezil kezelésnek nincs szignifikáns hatása az átlagos reakcióidőre, a kontrollhoz képest. Azonban szignifikáns interakció mutatható ki a kezelés és a késleltetési idő között. A kontrollhoz képest a donepezil lassította a reakcióidőt a rövid és a hosszú késleltetési idők esetében, de nem volt szignifikáns hatása a közepes késleltetési időben. Az alkalmazott kezelések rövidítéseit a 2.B ábra mutatja be. A hibasávok az átlag sztenderd hibáját (s.e.m.) mutatják. Csillaggal (*) a kontroll csoporthoz (VEH+VEH) képest kimutatott szignifikáns kezelési hatást ($p<0,05$) jelezzük az adott a késleltetési kategórián belül.

Újabb rANOVA analízis segítségével elemeztük a donepezil (DON100+SCOP; DON200+SCOP) hatását a reakcióidőre, a szkopolaminnal (VEH+SCOP) szemben, együttes alkalmazás mellett (12. ábra). Az rANOVA nem igazolt szignifikáns kezelés főhatást a reakcióidőre ($F_{2,10}=1,643$; $p=0,242$; $\eta_p^2=0,25$), azonban ebben az esetben is szignifikáns főhatás volt kimutatható a késleltetési időben ($F_{2,10}=25,392$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,84$). A szkopolamin kezelés esetében a reakcióidő a közepes késleltetési idő esetén szignifikánsan lassabb volt, mint a rövid késleltetési idő esetén (RÖVID vs. KÖZEPES $p<0,001$), de nem volt szignifikáns különbség a közepes és hosszú késleltetési idő között (KÖZEPES vs. HOSSZÚ $p=0,515$). Ezzel szemben a donepezil kezelések esetében a növekvő késleltetési idő folyamatosan lassuló reakcióidőt eredményezett (DON100+SCOP: RÖVID vs. KÖZEPES $p<0,001$, KÖZEPES vs. HOSSZÚ $p=0,062$; DON200+SCOP: RÖVID vs. KÖZEPES $p=0,004$, KÖZEPES vs. HOSSZÚ $p=0,003$). Ez a mintázat ugyan hasonlít a teljesítmény esetében kapott eredmények mintázatához, azonban a reakcióidő esetében nem mutatható ki szignifikáns interakció a késleltetési idő és a kezelés között ($F_{4,20}=1,079$; $p=0,393$; $\eta_p^2=0,18$).



12. ábra. A donepezil és a szkopolamin együttes alkalmazásának (DON100+SCOP; DON200+SCOP) hatása a szkopolamin önmagában történő alkalmazásához (VEH+SCOP) képest az átlagos reakcióidőre, három késleltetési kategóriában (RÖVID, KÖZEPES, HOSSZÚ). Az egyszerűsített oszlopdiagram illusztrálja, hogy a donepezil kezelésnek nincs szignifikáns hatása az átlagos reakcióidőre a szkopolaminhoz képest. A vonaldiagram szemlélteti, hogy a szkopolamin kezelés esetében a reakcióidő a közepes késleltetés mellett plafon hatást mutat, míg ezzel szemben a donepezil kezelés hatására folyamatosan növekszik. Azonban a kezelés és a késleltetési idő között nem volt szignifikáns interakció. Az alkalmazott kezelések rövidítéseit a 2.B ábra mutatja be. A hibasávok az átlag sztenderd hibáját (s.e.m.) mutatják. Csillaggal (*) a donepezillel kezelt csoport (DON200+SCOP) és a kontroll csoport (VEH+SCOP) között kimutatott szignifikáns kezelési hatást ($p < 0,05$) jelezzük a közepes késleltetési kategórián belül.

6. DISZKUSSZIÓ

6.1. Kolinerg ágensek figyelemre gyakorolt hatásainak vizsgálata PVT feladatban

Ebben a vizsgálatsorozatban az FP reakcióidőre és a teljesítményre gyakorolt hatásait vizsgáltuk módosított PVT feladatban.

Először a várakozási idő növekedésével a reakcióidő javulását, vagyis az FP hatását mutattuk ki, ami az expektancia indikátorának tekinthető. A megfigyelt FP hatás elsősorban a reakcióidő–eloszlás gyorsabb deciliseiben volt kimutatható, ami a gyors reakcióidőt mutató válaszok jelenlétére utal (Noorani és Carpenter 2016). Másodszor megvizsgáltuk, hogy az átlagos reakcióidőt és az FP hatását miként módosítja az mAChR antagonistá szkopolamin önmagában, valamint AChE blokkoló donepezilrel történő szimultán alkalmazás esetén.

A szkopolamin kezelés hatására az átlagos reakcióidő lassulását, valamint a lapszusok számának növekedését tapasztaltuk, ami a reakcióidő adatok eloszlásában egy erős jobb oldali elnyúlást eredményezett. Mindemellett a szkopolamin kezelés megszüntette az FP reakcióidőt gyorsító hatását. A lassabb átlagos reakcióidő és a lapszusok számának növekedése az éberség, vagyis a vigilancia csökkenését, míg az FP hatásának a hiánya az expektanciában bekövetkező deficitet mutatja.

A szkopolamin teljesítményrontó hatásainak ellensúlyozása érdekében alkalmazott donepezil kezelés jelentős teljesítménynövekedést eredményezett és a reakcióidőt is gyorsította, bár nem olyan mértékben, hogy az a kontroll szintet elérje. Az általunk alkalmazott donepezil kezelés a szkopolaminhoz hasonlóan, de azzal ellentétes irányban, a reakcióidő–eloszlás lassabb deciliseiben fejtett ki erősebb hatást, így feltehetően nagymértékben hozzájárult a szkopolamin-kezelés során megjelenő lapszusok számának csökkentéséhez. A donepezil hatására javult az átlagos reakcióidő is, ami az éberség általános javulásának tulajdonítható. Ezzel szemben az alkalmazott donepezil–dózisok nem állították helyre az FP reakcióidőre gyakorolt várakozásfüggő gyorsító hatását, azaz a donepezil-kezelés nem tudta ellensúlyozni a szkopolamin-kezelés expektanciát megszüntető hatását.

Elemeztük a várakozási idő hatását a reakcióidőre és megerősítettük a korábbi irodalmi adatokat, miszerint az FP növekedésével párhuzamosan gyorsuló reakcióidő mutatható ki (Niemi és Naatanen 1981). Gyorsabb válaszokat eredményezhet a fokozott arousal vagy éberségi szint, valamint egy várható esemény bekövetkezési idejének elvárásával kapcsolatos figyelmi összpontosítás (expektancia), amelyeket explicit vagy implicit (korábbi tapasztalati) ismeretek egyaránt befolyásolhatnak (Drazin 1961; Korolczuk és mtsai. 2018; Nobre és van Ede 2018; Weinbach és Henik 2012). Például a célingert viszonylag rövid és állandó

időintervallummal megelőző figyelemfelkeltő inger, az éberség gyors növekedését idézi elő, ami a reakcióidő gyorsulásához vezet (Lawrence és Klein 2013).

A saját kísérleteinkben azonban az FP lehetséges megjelenési idejéből (1100–9900 ms), a legrövidebb időintervallumot (1100 ms) követően megjelenő célinger esetében tapasztaltuk a lelassabb reakcióidőt. Ennek az lehet az oka, hogy az általunk alkalmazott paradigmában, a célinger megjelenési idejének nagyfokú bizonytalansága következtében a korai időpontban megjelenő célingerek esetében még nem mutatkozott az éberség gyors, fázisos jellegű növekedése. Az ilyen és hasonló 'bizonytalansági hatásokat' időbeli figyelmi kísérletekkel is vizsgálták (Coull és mtsai. 2000; Miniussi és mtsai. 1999), ahol eltérő időbeli valószínűséggel (gyors/lassú) és validitással (helyesen/helytelenül) jelezték előre a várható rövid, vagy hosszú várakozási időket. Abban az esetben, ha rövid idő telt el a jelzőinger és a célinger között, akkor a helyes (valid) jelző inger rövidebb reakcióidőt eredményezett, míg a helytelen (invalid) jelző inger esetében lassabb reakcióidőt mutattak ki. Hosszú FP esetében a jelző inger validitása általában kisebb hatást gyakorolt, vagy nem volt hatással a reakcióidőre. Ezek a reakcióidő változások is megmutatják a figyelmi fókusz időbeli orientációjának ún. 'kognitív költségét' (Correa és mtsai. 2006; Coull és mtsai. 2000; Lawrence és Klein 2013; Miniussi és mtsai. 1999).

Az általunk alkalmazott paradigmában nem adtunk konkrét előzetes információt az állatoknak az FP várható hosszáról. Esetünkben az FP alatt az idő múlásával párhuzamosan, folyamatosan nőtt a célinger megjelenésének szubjektív (és objektív) valószínűsége, ami az expektancia növekedéséhez és így a reakcióidő csökkenéséhez vezetett. Tehát általánosságban elmondható, hogy a célinger megjelenési valószínűségének növekedéséből adódó expektancia-növekedés következtében kialakuló reakcióidő-csökkenés, és a várakozási időt helyesen előre jelző (valid) inger által kiváltott reakcióidő-csökkenés erős hasonlóságot mutat. Ennek magyarázatául szolgálhat, hogy a várakozási időt helyesen jelző inger és az FP hosszának növekedése egyaránt az inger megjelenési bizonytalanságának csökkenéséhez vezethet. Ilyen, azaz a célinger megjelenési valószínűségét is magukba foglaló paradigmák esetében a legrövidebb FP esetén tapasztalható a lelassabb reakcióidő (Niemi és Naatanen 1981), ami az alacsony valószínűséggel megjelenő (korai) célingerek esetében figyelmi költségként értelmezhető. Tehát a célinger megjelenési idejének valószínűségéből adódó bizonytalanság reakcióidőt befolyásoló hatása már számos vizsgálatban beigazolódott (Correa és mtsai. 2006; Coull és mtsai. 2000; Lawrence és Klein 2013; Miniussi és mtsai. 1999). Saját vizsgálataink esetében az alacsony megjelenési valószínűségű célingerek esetén lassú reakcióidőt mutattunk ki, ami ezen időpontokban az éberség pillanatnyi, alacsony szintjére utal.

Egy várható eseményre és az arra történő gyors reagálásra való felkészüléshez az agyban egyaránt aktiválódnak a szenzoros, a motoros és a figyelmi funkciókért felelős területek. Az adott választ az aktiválódott területek összehangolt működése határozza meg. A célingerre való gyors reakcióra történő felkészüléshez kapcsolódó kérgi elektromos folyamatokat figyeltek meg embereken lassú corticális potenciálok formájában (inger előtti negativitás: Stimulus Preceding Negativity (SPN), és negatív várakozási hullám: Contingent Negative Variation (CNV)) a szenzoros és a motoros területeken (Brunia 2003; Brunia és mtsai. 2011). Továbbá fMRI vizsgálatokban kimutatták a premotoros és parietális területek aktiválódását ami a térbeli és időbeli figyelem közötti összefüggésre utal (Coull és Nobre 1998). Emellett, makákókban kimutatták, hogy az agykéreg laterális intraparietális területén az idegsejtek tüzelése összefüggésben áll az eltelt idővel és a célinger megjelenésének valószínűségével (Janssen és Shadlen 2005).

Az időintervallumok becslésében, és az ún. belső órajel meghatározásában kiemelt szerepet játszik a dopaminerg rendszer, míg az időintervallumokhoz kapcsolódó memória és figyelmi folyamatok a kolinerg rendszerhez köthetők. A két rendszer összehangolása valószínűleg a fronto-striatális neuronális körkapcsolatokon keresztül valósul meg és így mindkét rendszernek szerepe van a pontos időérzékelésben és az időintervallumok megkülönböztetésében (Meck 1996). Például patkányokon végzett kísérletek alapján a striatum dopaminerg léziója lassabb reakcióidőt eredményez a hosszú FP esetében (Brown és Robbins 1991), továbbá amfetamin hatására a rövid FP-t követő válaszok reakcióideje gyorsul (Davis, és mtsai. 2016). Emellett Parikh és munkatársai rágcsló modellen kimutatták az inger által kiváltott prefrontális ACh tranziensek szerepét az inger detektálásában (Hasselmo és Sarter 2011; Parikh és mtsai. 2007; Parikh és Sarter 2008). A saját vizsgálataink szempontjából is fontos eredmény, hogy az ACh tranziensek időbeli lefolyása az inger és a jutalmazás között eltelt idő függvénye, tehát az ACh tranzienseket nagyban meghatározza a várakozási idő, vagyis az FP. Továbbá a célinger sikeres érzékelése előtt a mediális PFC-ben a kolinerg idegsejtek aktivitásának folyamatos csökkenését tapasztalták, viszont az elmulasztott ingereket megelőzően fokozatosan növekvő kolinerg aktivitás volt jellemző. Tehát a kolinerg sejtek aktivitásának időbeli dinamikája kiemelt szerepet játszik az inger feldolgozásában, az ingert megelőző és az inger feldolgozása alatti időszakban egyaránt.

Az FP-hatást ugyan már leírták főemlősökben (Sharma és mtsai. 2015), de a kolinerg neurotranszmisszió modulációjának hatása az FP által kiváltott reakcióidő változásokra még nem tisztázott. Kísérleteinkben a nem szelektív mAChR antagonistá szkopolaminnal való kezelés következtében az FP reakcióidőre gyakorolt hatása megszűnt. Ez a megfigyelés

mege erősíti az mAChR-ek kiemelt szerepét az expektancia modulációjában. Az eredmények egyik lehetséges magyarázata az, hogy a szkopolamin gátolhatja az FP által kiváltott prefrontális kérgi kolinerg aktivációt, ami az inger detektálásban kulcsfontosságú (Parikh és mtsai. 2007). Azt is megfigyeltük, hogy a szkopolamin az átlagos reakcióidő lassulását okozta, amely eredmény összhangban van a korábbi tanulmányok eredményeivel, amik emberben (Ebert és Kirch 1998) és makákó majmokban (Taffe és mtsai. 1999) vizsgálták a szkopolamin reakcióidőre gyakorolt hatását.

Szintén vizsgáltuk, hogy milyen hatása van az AChE gátló donepezilnek a PVT tesztben mérhető, szkopolamin által csökkentett expektancia-hatásra és az általános éberségre. A donepezil az AD tüneti kezelésében széles körben elterjedt gyógyszer-hatóanyag (Martorana, Esposito, és Koch 2010), ami mérsékelten javítja az életminőséget (Gauthier és mtsai. 2010) és a neuropszichológiai tesztekkel mérhető kognitív teljesítményt (Sugimoto és mtsai. 2002). Továbbá, embereken végzett klinikai vizsgálatok eredményei alapján elmondható, hogy az AChE blokkolók mérsékelten hatékonyak a szkopolamin által kiváltott kognitív és pszichomotoros károsodások enyhítésére (Snyder és mtsai. 2005; Wesnes és mtsai. 1991). Saját vizsgálatunkban megerősítettük, hogy a donepezil részben képes csökkenteni a szkopolamin által előidézett figyelemrontó és feltehetően egyben amnesztikus hatásokat a PVT feladatban. Azonban az eredményeink alapján, a donepezil hatékonyságának a korlátai is megmutakoztak: az átlagos reakcióidő-lassulást ugyan részben ellensúlyozta a donepezil-kezelés, azonban az FP reakcióidőre gyakorolt gyorsító hatását nem állította helyre, tehát az expektanciában mutatkozó deficitet nem volt képes enyhíteni.

Az állatokon és emberen mérhető reakcióidő adatok eloszlását több válaszkomponens együttes hatása alakítja ki, ezért általában nem mutatnak normális eloszlást. Így előfordulhat, hogy a hagyományos parametrikus statisztikai modellek eredményei nem fedik le teljes mértékben a kezelések által előidézett hatásokat. Ezért mi a kezelések hatásait az egész reakcióidő-eloszlást figyelembe véve elemeztük kvantilis alapú, nemparametrikus módszerrel. Eredményeink alapján a donepezil a reakcióidő-eloszlás lassabb deciliseiben fejtett ki erősebb hatást. Ezzel szemben a szkopolamin hatása a teljes eloszlás esetében kimutatható volt, azonban a lassabb decilisekben kifejezettebb hatás mutatkozott. Ezzel szemben az FP hatása a reakcióidő-eloszlás gyors deciliseiben jelentkezett. Tehát az alkalmazott farmakológiai kezelések és az FP a reakcióidő-eloszlás ellentétes oldalán lévő decilisekben fejtett ki erősebb hatást.

A szkopolamin kezelés teljesen megszüntette az FP reakcióidőre gyakorolt gyorsító hatását. Ennek hátterében az állhat, hogy a gyors válaszkomponensekben kimutatható

expektancia hatás az mACh receptorokhoz köthető figyelmi mechanizmusok szkopolaminnal történő farmakológiai gátlása következtében megszűnik. A donepezil képes volt enyhíteni a szkopolamin által okozott átlagos reakcióidő lassulást, azonban a hosszú FP-t követő válaszok esetében a gyors válaszkomponensek a donepezil kezelés hatására nem álltak helyre, tehát a reakcióidő szkopolamin kezelés miatt megszűnt időbeli függése (expektancia) nem mutatott javulást. Ezek alapján feltételezzük, hogy a donepezil a szkopolaminnal szemben alkalmazva ugyan javítja az általános éberséget, azonban a gyors válaszkomponensekben megnyilvánuló expektanciára nincs hatása. Az optimális teljesítmény eléréshez viszont mindkét funkció megfelelő működésére szükség van.

Ezen eredményink neurofarmakológiai magyarázatául szolgálhat, hogy az mACh receptoroknak szerepe lehet a figyelmi folyamat során megjelenő kolinerg tranziensek kialakításában, vagy azok időbeli lefolyásában (Howe és mtsai. 2017). Ezen mechanizmusok megfelelő működése pedig szerepet játszhat a környezet időbeli változásaihoz való alkalmazkodás meghatározásában (Hasselmo és Sarter 2011; Parikh és mtsai. 2007; Parikh és Sarter 2008). Elképzelhető továbbá, hogy a donepezil-kezelés hatására, a megnövekedett ACh szint miatt részben visszaáll a megfelelő kolinerg tónus, és ezáltal a viselkedés szintjén a tónusos éberség, ugyanakkor lehetséges, hogy az AChE-nek szerepe van a PFC-beli neuronok fázisos időbeli aktivitásának meghatározásában, így például a kolinerg tranziensek időbeli lecsengésének elősegítésében. Ugyanakkor, a gátolt AChE-aktivitás következtében megnövekedett tónusos ACh-szint miatt a kolinerg tranziensek elmosódhatnak, ami alacsonyabb jel-zaj arányhoz vezethet és az időbeli figyelmi folyamatok károsodását okozhatja. Patkányokon végzett kísérletek alapján a figyelem fenntartása közben a kolinerg tranziensek modulációja és ezzel együtt a jobb teljesítmény elérése megvalósítható bizonyos kolinerg receptor altípusok (pl. $\alpha 7$ nAChR) farmakológiai befolyásolásával, azonban valószínűleg a tónusos ACh szint növelésével ezen hatás nem érhető el (Howe és mtsai. 2010). Ezek alapján felmerül a lehetőség, hogy azon hatóanyagok, amelyek serkentik az ACh receptorok egyes altípusainak működését (pl. ortoszterikus agonisták, pozitív alloszterikus modulátorok), potenciálisan hatékonyabbak lehetnek a fázisos kolinerg neuromoduláció dinamikus változásait igénylő, magasabb szintű kognitív funkciók javításában, mint a jelenleg gyógyszerként forgalmazott, és a tónusos ACh szintet növelő hatóanyagok (pl. donepezil) (Lange és mtsai. 2021). Továbbá kimutatták, hogy a Meynert-féle mag intermittáló stimulációja javítja, míg a folyamatos stimuláció rontja a kognitív funkciókat rhesus majmokban. Azonban az intermittáló stimuláció pozitív hatását a szkopolamin csökkenti, míg a folyamatos stimuláció negatív hatását a donepezil alkalmazása enyhíti (Liu és mtsai. 2017; 2018). Ennek hátterében az állhat, hogy

az intermittáló stimuláció növeli az ACh szintet, míg a folyamatos stimuláció csökkenti. Tehát az ACh szint növelése számos esetben pozitív hatást eredményezhet, de a hatások és a limitációk pontos meghatározása további vizsgálatokat igényel.

Összefoglalva, a szkopolamin-kezelés negatívan befolyásolhatja az inger által kiváltott kolinerg aktivációt. A szkopolamin hatására a lassuló átlagos reakcióidő az éberség csökkenésére utal, a várakozási idő reakcióidőt javító hatásának megszűnése pedig az expektancia háttérében álló kolinerg sejtaktivitás csökkenését mutatja. Kimutattuk továbbá, hogy az extracelluláris ACh szint donepezillel kiváltott tónusos jellegű növelése fokozza az éberséget és az átlagos reakcióidő javulását eredményezi, azonban önmagában nem elegendő a szkopolamin által megszüntetett expektancia-hatás helyreállításához. Az eredmények egyik magyarázatául szolgálhat, hogy a szkopolamin nagymértékben gátolhatja az inger feldolgozásban kulcsfontosságú dorsolaterális PFC (dlPFC) agyterületek kolinerg aktivációját, amit a donepezil csak részben képes ellensúlyozni (Zhou és mtsai. 2011). Ezen ismeretek hozzájárulhatnak a további gyógyszerfejlesztési stratégiák meghatározásához és hatóanyag tesztelési eljárások kifejlesztéséhez.

6.2. Kolinerg ágensek munkamemóriára gyakorolt hatásainak vizsgálata késleltetett minta-felismerési feladatban

A DMTS paradigma segítségével vizsgáltuk a kolinerg neurotranszmisszió modulációjának késleltetés-függő hatásait rhesus makákók munkamemória teljesítményére. Legelőször, a kontroll vizsgálatokban kimutattunk, hogy a késleltetési idő növekedésével párhuzamosan a kognitív teljesítmény és a reakcióidő folyamatosan romlik, ami reprezentálja a WM tartalmának az idő múlásával történő folyamatos és természetes elvesztését. Ezt követően megvizsgáltuk, hogy a kolinerg rendszerre ható farmakológiai ágensek miként befolyásolják ezeket a viselkedési mutatókat. Először, a PVT feladatban alkalmazott eljáráshoz hasonlóan megvizsgáltuk az mAChR antagonistá szkopolamin amnesztikus (teljesítményt csökkentő) és reakcióidőt növelő hatását. Továbbá vizsgáltuk az AChE blokkoló donepezil teljesítményjavító hatását, önmagában történő alkalmazás esetén, illetve a két kezelés együttes alkalmazása esetén a donepezil hatását a szkopolamin által kiváltott átmeneti teljesítményromlás enyhítésére.

Kimutattuk, hogy a szkopolamin kezelés, DMTS feladatban már a közepes késleltetési idők esetében is lecsökkenti a helyes válaszok arányát, vagyis a kognitív teljesítményt, míg kontroll esetben a teljesítmény változása kiegyenlítettebb, és csak a hosszú késleltetési idő

esetében csökken számottevően. Ez összhangban áll Bartus és munkatársai (1976) korábbi úttörő eredményeivel, akik szkopolamin kezeléssel a késleltetés növelésével párhuzamosan erősödő, dózis-függő, deficiteket mutattak ki módosított késleltetett manuális válaszadási feladatban. Az általuk alkalmazott feladatban kontroll körülmények között a teljesítmény még a legmagasabb késleltetési idő (10s) mellett is nagyon magas volt (80–90%).

Saját vizsgálatainkban a késleltetési időt egészen 76 másodpercig növeltük, hogy nagyobb időtartományban mérhessük meg a WM késleltetésfüggő lecsengését kontroll körülmények között, valamint, hogy megvizsgálhassuk, hogy ezt miként befolyásolják az alkalmazott farmakológiai kezelések. Eredményeink alapján, kontroll körülmények között a késleltetési idő növekedésével párhuzamosan a kognitív teljesítmény monoton csökkenést mutat, és a hosszú késleltetési idő alatt éri el minimumát. A szkopolamin kezelés hatására a teljesítmény-görbe nem lefelé mozdult el, hanem jobbra tolódott, ami azt sugallja, hogy a szkopolamin nem az általános tárolási funkciók zavarát okozza, hanem a WM időbeli dinamikájára fejt ki jelentősebb (késleltetés függő) hatást. Ezt támasztja alá, a korábbi eredményekkel összhangban (Bartus és Johnson 1976; Terry és mtsai. 1993), hogy a rövid késleltetési időben mért kognitív teljesítményt a szkopolamin csak kis mértékben vagy egyáltalán nem rontotta.

A rövid késleltetés alatti teljesítményről feltételezzük, hogy az ikonikus memóriát tükrözi (Neisser 1967; Sperling 1960). Mivel a szkopolamin a rövid késleltetés esetében nem csökkentette szignifikánsan a teljesítményt, feltételezzük, hogy a nagyon korai ikonikus memóriafolyamatok kevésbé kitétek az mAChR-ek hatásainak, szemben a későbbi állapotokban zajló folyamatokkal, vagy az azokba történő átlépéssel.

Kimutattuk, hogy a donepezil képes részben visszafordítani a szkopolamin által okozott késleltetésfüggő károsodásokat, mint például a kognitív teljesítmény markáns csökkenése a közepes késleltetési kategóriában. Így a donepezil képes a kontroll állapothoz hasonló kognitív teljesítmény-mintázatot kialakítani.

Számos tanulmány kimutatta, hogy az úgynevezett prokolinerger anyagok, mint pl. az nAChR agonisták (Reidel és mtsai. 1995; Spinelli és mtsai. 2006), vagy az AChE blokkolók (Aigner és Mishkin 1986; Emmerling és mtsai. 1994) képesek ellensúlyozni a szkopolamin által előidézett csökkenést a WM teljesítményében. Az AChE blokkolók WM-re gyakorolt késleltetésfüggő hatásait ugyan számos esetben vizsgálták, azonban a legtöbb tanulmány esetében, a késleltetési tartományt a kísérleti állatok egyedi teljesítménye alapján határozták meg (Buccafusco és mtsai. 2003, 2008, 1992, 2002; Buccafusco és Terry 2004; Terry és mtsai. 1993b). Ennek magyarázata, hogy a tesztek nem a késleltetésfüggő változások pontos

karakterizálására, hanem az alapvető farmakológiai hatások kimutatására optimalizálták. Így, ezek a korábbi eredmények az abszolút a késleltetési idők szempontjából nem szolgáltatott általános érvényű eredményeket. Ez a kognitív teljesítményt javító anyagok késleltetésfüggő hatásainak további vizsgálatát indokolja.

Néhány korábbi tanulmány kimutatta a donepezil önmagában történő alkalmazásának a WM-re gyakorolt pozitív hatását makákókban (Buccafusco és mtsai. 2003; Buccafusco és Terry 2004). Ezzel szemben saját vizsgálatainkban a donepezil önmagában történő alkalmazás esetén csak a rövid és a hosszú késleltetések mellett fejtett ki enyhe hatást, és ezekben a késleltetési kategóriákban is csupán a reakcióidő kismértékű lassulását okozta, azonban a kognitív teljesítményre nem volt hatással. Tehát saját eredményeink nem erősítik meg a monoterápiásan alkalmazott donepezil kognitív teljesítményt javító hatását egészséges állatokban. Ezek alapján a donepezil nem egy független és additív teljesítményfokozó hatást vált ki, hanem enyhíti a specifikusan a szkopolamin által előidézett átmeneti kognitív teljesítményromlást.

Megfigyeléseink alapján kimondhatjuk, hogy a reakcióidő nagyban függ a késleltetési idő hosszától, azonban kisebb érzékenységet mutat a farmakológiai manipulációkkal szemben. Korábbi tanulmányokban kimutatták, hogy az olyan típusú feladatokban, ahol több ingert kell megfigyelni és ezek közül egyet visszaidézni, a reakcióidőt elsősorban a vizuális kereséshez szükséges idő határozza meg, vagyis az, hogy az egymásután megtekintett stimulusok közül hányadikként szerepel az éppen keresett elem (Horowitz and Wolfe 1998; Wolfe és mtsai. 2010). A vizuális keresésről ismert, hogy a rövidebb késleltetés esetében gyorsabb. A memória rövidebb idő alatti lecsengése kisebb mértékű, így jobb keresőképzet és figyelmi irányítást (a figyelem célra irányulása az akarattól függetlenül, illetve a zavaró ingerek figyelmen kívül hagyása) eredményez mint a hosszabb ideig tárolt memóriaelemek esetében (Dowd és mtsai. 2015; Schmidt és Zelinsky 2011). Azonban saját vizsgálatainkban az állatok a kísérleti ülések alatt az operáns vizsgálati boxokban szabadon mozoghattak, és az általunk alkalmazott kísérleti beállítást nem a pontos reakcióidő mérésre optimalizáltuk, így a reakcióidőre gyakorolt hatások pontos karakterizálásához további kiegészítő vizsgálatok lehetnek szükségesek.

A WM tartalmának fennmaradása a fenntartott neurális aktivitáshoz köthető, amit korábbi, direkt egysejt-elvezetéses (Funahashi és mtsai. 1993; Fuster 1973) és indirekt, nem-invazív MRI vizsgálatok (von Allmen és mtsai. 2013) egyaránt alátámasztanak. Emellett, modellezéses (Hasselmo és Stern 2006) és kísérletes (Egorov és mtsai. 2002; Penetar és McDonough 1983; Schon 2005) eredmények egybehangzóan arra utalnak, hogy az mAChR aktivitás elengedhetetlen a WM késleltetéshez kötött fenntartásában. Ismert, hogy makákók esetében

WM feladat végrehajtása alatt a szisztémásan alkalmazott szkopolamin befolyásolta a késleltetés által kiváltott tüzelési aktivitást a dlPFC-ben (Zhou és mtsai. 2011). Továbbá, a dlPFC-ben lokálisan alkalmazott szkopolamin csökkenti a memóriához kötött és késleltetésfüggő tüzelési aktivitást makákókban (Major, és mtsai. 2015) és az fMRI-vel mérhető késleltetés függő aktivációt emberek esetében (Schon 2005). Kimutatták, hogy a dlPFC-nek a frontoparietális hálózat részeként szerepe van a WM fenntartásában (Wang és mtsai. 2018). Ezek alapján feltételezzük, hogy vizsgálatunkban a WM időbeli fenntartásának szkopolamin és donepezil kezelésekkel történő modulációja valószínűleg a frontoparietális memória hálózatokban az mACh receptorokhoz kötött, tartós, stimulus-kódoló mechanizmusok átmeneti leromlásából és részleges helyreállításából adódhatott.

A közelmúltban a neurofiziológiai és viselkedési adatok egyaránt azt mutatták, hogy az idő múlásával párhuzamosan eltérő agyi területek játszanak szerepet a WM fenntartásában: először az elsődleges szenzoros területek, majd a frontális és parietális asszociatív kortikális és szubkortikális hálózatok aktiválódnak (Curtis 2004, 2006; Spaak és mtsai. 2017). Ez a folyamat a részletes szenzoros képek, összetettebb kategorikus reprezentációkká történő átalakulásával párhuzamos (Schmidt és Zelinsky 2011). Miller és Desimone kimutatták, hogy a szkopolamin a viselkedésben kiváltott hatásai ellenére a vizuális reprezentáció hierarchiájának legmagasabb szintjére, az inferior temporális kéreg neuronjainak aktivitására nincs hatással (Miller és Desimone 1993). Ez összhangban áll saját eredményeink értelmezésével, azaz, hogy a rövid késleltetések esetében a kolinerg moduláció szerepe a felidézésben feltehetően elhanyagolható, és a szenzoros kortikális reprezentációknak lehet nagyobb szerepük a WM fenntartásában. Ezzel összefüggésben a közepes késleltetés alatt a memória fenntartásának kolinerg transzmissziótól való függését más eredmények is alátámasztják. A szkopolamin specifikusan gátolja a kategorikus, elvont inger-reprezentációk kialakulását, amik a későbbi tárolási időszakban bírnak nagy jelentőséggel, és feltehetően előkészítik a hosszú távú memória kódolását (Schon 2005; Aggelopoulos 2011).

A magatartásfarmakológiai célú memória-vizsgálatok egyik kritikája, hogy a szkopolamin hatása a nem bizonyul szelektívnek a WM működésére, és a kapott eredmények értelmezhetőségét negatívan befolyásolhatja a szkopolamin figyelmi funkciókat rontó hatása is, valamint figyelembe kell venni az esetleges nem kívánatos perifériás hatások és mellékhatások megjelenését is (Klinkenberg és Blokland 2010). A különböző mAChR altípusokon (magas dózisban a nAChR-okon is (Schmeller és mtsai. 1995)) kifejtett hatás és a mellékhatások (pl. az általános szedatív hatás, valamint agyi véráramlás és glükóz anyagcsere csökkentése) ronthatják az eredmények értelmezhetőségét (Ebert és Kirch 1998; Ghoneim és Mewaldt 1975;

Molchan és mtsai. 1994; Valerie Curran és mtsai. 1991). A szkopolamin szisztémás (pl.: IM) alkalmazása megnehezíti a központi és a perifériás hatások elkülönítését. A hatások elkülönítése metilszkopolaminnal kezelt kontrollcsoport bevonásával vizsgálható (Harvey és mtsai. 1983; Evans 1975). A metilszkopolamin receptorkötődési jellemzői megegyeznek a szkopolaminéval, azonban az utóbbi anyag nehezen (vagy nem is) jut át a vér-agy gáton (Pradhan és Roth, 1968). Így, ha egy adott dózis mellett a szkopolamin rontja a kognitív teljesítményt, de a metilszkopolamin ekvivalens dózisa nem, akkor feltételezhető, hogy a kimutatott szkopolaminhoz köthető hatás háttérében központi és nem perifériás idegrendszeri mechanizmusok állnak. Így, megfelelően alacsony dózis mellett a szkopolamin hatása elkülöníthető a metilszkopolamin által előidézett perifériás hatásoktól, bizonyítva, hogy a neurokognitív hatásokért a szkopolamin által átmenetileg módosított központi idegrendszeri működések felelnek (Broks és mtsai. 1988). Saját eredményeink szintén azt mutatják, hogy a figyelmi funkciók és a memóriefunkciók jelentős mértékű összekapcsolódása és közös, kognitív teljesítményként való értelmezhetősége miatt a modell használatának nagy a létjogosultsága.

Összefoglalva, a DMTS paradigma használatával késleltetésfüggő kolinerg modulációs hatásokat igazoltunk egységes vizsgálati paradigmában 1-76 másodperc hosszú késleltetési idők alkalmazásával. Kimutattuk, hogy a szkopolamin által a WM fenntartásában kiváltott késleltetés-függő károsodások kifejezetten a közepes, 15–33 másodperces időtartományt érintik, ami arra utal, hogy a szkopolamin hatására felgyorsul a WM tartalmának idővel történő normális lecsengési üteme. Továbbá kimutattuk, hogy a klinikumban és a transzlációs kutatásokban is széles körben alkalmazott AChE gátló donepezil kezelés részlegesen képes visszafordítani a szkopolamin által a közepes késleltetési kategóriában előidézett memóriaromlást. Eredményeink összhangban állnak az mACh receptorok WM fenntartásában játszott szerepéről szóló jelenlegi ismereteinkkel. Ezen ismeretek hozzájárulhatnak a WM időbeli dinamikája és kolinerg modulációja közötti összefüggések további vizsgálatához, valamint a WM javítását célzó hatóanyagok teszteléséhez.

6.3. Összefoglaló következtetések

Kísérleteinkben két különböző paradigmában vizsgáltuk a figyelem és a munkamemória-működéseket és azok kolinerg modulációját magatartásfarmakológiai módszerekkel főemlős modellen. A figyelmi funkciók vizsgálatához PVT feladatot, a WM vizsgálatához pedig DMTS feladatot használtunk. Mindkét vizsgálat esetében mAChR antagonistá szkopolamint

alkalmaztunk a kolinerg rendszer működési zavaraihoz köthető kognitív deficitok átmeneti, kísérletes előidézéséhez. A szkopolamin által kiváltott negatív hatások ellensúlyozására mindkét vizsgálat esetében AChE gátló donepezil kezelést alkalmaztunk.

A fenntartott figyelem vizsgálatára a PVT paradigmával végzett kísérleteinkben alkalmazott szkopolamin kezelés az átlagos reakcióidő lassulását okozta, valamint megszüntette az FP növekedésével párhuzamosan mutatózó reakcióidő gyorsulást. Ebből arra következtettünk, hogy az éberség és az expektancia a szkopolamin kezelés hatására romlik. A szkopolaminnal szemben alkalmazott donepezil kezelés az átlagos reakcióidő gyorsulását eredményezte, azonban nem állította vissza az FP növekedése által kiváltott reakcióidő gyorsulást, tehát az éberséget ugyan javította, de az expektanciában mutatózó károsodást nem tudta helyreállítani. Eredményeink értékelését a reakcióidő eloszlás analízisével is megerősítettük.

A DMTS paradigma esetében a kolinerg neuromoduláció WM-re gyakorolt késleltetés–függő hatásainak meghatározásához a farmakológiai kezelések és a késleltetési idő közötti interakciókat vizsgáltuk. Kimutattuk, hogy a szkopolamin kezelés hatására a közepes késleltetési tartomány esetében romlik a kognitív teljesítmény (memória). Eredményeink alapján elmondható, hogy az alkalmazott szkopolamin kezelés megváltoztatja a WM időbeli dinamikáját azáltal, hogy felgyorsítja annak természetes lecsengési ütemét. A saját vizsgálatainkban a közepes késleltetési időtartomány esetében a donepezil hatékonyan ellensúlyozta a szkopolamin teljesítmény–rontó hatását, ami alapján a donepezilt korlátozottan alkalmasnak találtuk a WM lecsökkent információ tárolási kapacitásának növelésére.

Összefoglalva a szkopolamin kezelés mindkét vizsgálat esetében negatívan befolyásolta a kolinerg rendszerhez köthető figyelmi és memória funkciókat. Kimutattuk, hogy a szkopolamin kezelés hatására lassul az átlagos reakcióidő és megszűnik a várakozási idő reakcióidőre gyakorolt gyorsító hatása, valamint felgyorsul a munkamemória tartalmának idővel történő lecsengési üteme. Az acetilkolin szint donepezillel történő tónusos növelése részben képes ellensúlyozni a szkopolamin által kiváltott negatív hatásokat. A donepezil kezelés javítja az éberséget és ezáltal gyorsítja az átlagos reakcióidőt, azonban a várakozási idő szkopolamin által megszüntetett reakcióidő gyorsító hatását önmagában nem állítja helyre. Továbbá a donepezil részben képes ellensúlyozni a szkopolamin munkamemóriára gyakorolt negatív hatását.

Eredményeink alapján az általunk alkalmazott kognitív teljesítményt vizsgáló magatartási paradigmákat (PVT és DMTS feladatok) alkalmasnak tartjuk a figyelmi funkciók és a kognitív teljesítmény, valamint ezek kolinerg modulációjának vizsgálatára.

Jelen eredmények közelebb vihetnek a kolinerg rendszer zavaraihoz köthető figyelmi károsodások pontosabb megértéséhez, valamint alkalmazott magatartásfarmakológiai (preklinikai) vizsgálatokban hasznosak lehetnek a kolinerg rendszer működését befolyásoló kognitív teljesítményfokozó anyagok hatékonyságának meghatározásában.

A késleltetés időtartamának figyelembevétele pedig értékes információt szolgáltat a kolinerg neurotranszmisszió magasabb rendű viselkedési folyamatokban betöltött szerepéről, amit az alap és alkalmazott farmakológiai, valamint a transzlációs kutatások egyaránt hasznosíthatnak, hozzájárulva a WM életkorhoz kötött károsodásainak pontosabb megértéséhez.

7. A DOLGOZAT TÉZISEI

Célkitűzéseink alapján a legfontosabb eredményeinket az alábbi tézisekben összegzem.

A PVT feladatban kapott legfontosabb eredményeink:

- 1) Az általunk beállított, módosított pszichomotoros vigilancia teszt (PVT) validálásaként, az irodalmi adatokkal összhangban igazoltuk, hogy a figyelmeztető inger és a célinger megjelenése között eltelt idő növekedésével párhuzamosan a reakcióidő csökken a PVT feladatban, főemlős modellen. Ezzel alátámasztottuk, hogy a paradigmával kimutatható az expektancia reakcióidőre gyakorolt hatása.
- 2) Az szkopolamin kezelés hatására az átlagos reakcióidő lassulásán felül, a reakcióidő adatok eloszlása a reakcióidő–eloszlás lassú vége felé tolódott el, ami a lapszusok számának növekedését mutatta és az éberség általános csökkenésére utal. A szkopolamin kezelés hatására a várakozási idő reakcióidőre gyakorolt gyorsító hatása megszűnt, ami a kolinerg rendszerhez kötött expektancia csökkent működésére utal.
- 3) A donepezil kezelés hatása szintén a reakcióidő–eloszlás lassabb végén volt kimutatható, és a szkopolamin által okozott károsodást csak az átlagos reakcióidő tekintetében volt képes ellensúlyozni, azonban nem állította helyre a várakozási idő reakcióidőre gyakorolt gyorsító hatását, így az expektanciában mutatkozó károsodásokat nem ellensúlyozta.

A DMTS feladatban kapott legfontosabb eredményeink:

- 1) Az irodalmi adatokkal összhangban igazoltuk, hogy a késleltetés időtartamának növekedésével párhuzamosan (1–76s), folyamatosan csökken a munkamemóriában tárolt elemek megtartásának képessége, késleltetett minta–felismerési feladatban (DMTS), főemlős modellen. Ezzel alátámasztottuk, hogy a beállított DMTS paradigma alkalmas a munkamemória, idő múlásával párhuzamosan jelentkező természetes lecsengésének kimutatására.
- 2) Kimutattuk, hogy az antikolinerg szkopolamin amnesztikus hatása a DMTS feladatban a késleltetés időtartamától függ, és kifejezetten rontja a munkamemória teljesítményét a 15–33 másodperces késleltetési tartományban, ami a munkamemóriában tárolt információ normális degradációjának felgyorsulására utal.

- 3) Továbbá kimutattuk, hogy az alkalmazott donepezil kezelés, a 15–33 másodperces késleltetési tartományban, részlegesen képes ellensúlyozni a szkopolamin teljesítmény rontó hatását, ami arra utal, hogy a donepezil képes a munkamemória szkopolamin kezelés következtében lecsökkent információ-tárolási idejének növelésére.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

A környezetből érkező ingerek észlelésének és feldolgozásának egyik alapja a figyelmi funkciók megfelelő működése. Az expektancia a figyelem egyik fontos eleme, ami felkészíti az idegrendszert egy esemény várható bekövetkezésére. Megfelelő figyelmi funkciók esetén az információ rövid távú tárolása és felhasználása az ingerre történő reagáláshoz (több más rendszerrel együttműködésben) a munkamemóriában történik. Az optimális viselkedés kivitelezéséhez a két funkció megfelelő és összehangolt működése szükséges, amiben jelentős szerepe van a kolinerg rendszernek. Az agykérgi kolinerg moduláció károsodása az egyén kognitív hanyatlását idézi elő, ami magában foglalja a figyelmi funkciók és a munkamemória működésében bekövetkező deficiteket. Továbbá, a kolinerg neuromodulációnak alapvető szerepe van az expektancia (mint figyelmi funkció) meghatározásában és a munkamemória optimális működésének fenntartásában. A jelenleg rendelkezésre álló kolinerg támadáspontú kezelések a kognitív tünetek enyhítését és ezen keresztül az életminőség kismértékű javítását eredményezik.

Az új fejlesztésű kolinerg hatóanyagok tesztelése során a kognitív folyamatokra gyakorolt hatások feltérképezésében a főemlősökön végzett vizsgálatok kiemelt jelentőséggel bírnak, mert a főemlősök képesek a humán klinikai gyakorlatban használatos, vagy ahhoz nagymértékben hasonló nonverbális paradigmák elsajátítására, mint a figyelem vizsgálatára alkalmas pszichomotoros vigilancia teszt (PVT), vagy a munkamemória tesztelésére használható késleltetett minta–felismerési feladat (DMTS).

Kísérleteinkben fiatal felnőtt rhesus makákókat (*Macaca mulatta*) használtunk. Az általunk beállított PVT feladat során, az állatoknak egy figyelmeztető inger megjelenése után véletlenszerűen beállított várakozási időt követően, egy célinger megjelenésére kellett reagálni. A teszt a jelző inger és a célinger megjelenése között eltelt idő függvényében változó reakcióidő detektálásán keresztül az expektancia mérésre alkalmas.

A DMTS paradigma lényege, hogy egy előzetesen bemutatott ingert eltérő késleltetési idő elteltével több megjelenő inger közül kell kiválasztani. A feladat eredményei alapján a munkamemória időbeli degradációjának mértékéről vonhatunk le következtetéseket.

A kognitív teljesítmény csökkenését mindkét feladat esetében mAChR antagonistá szkopolamin kezeléssel idéztük elő (modelleztük). A szkopolamin által kiváltott átmeneti teljesítményromlás visszafordítására a klinikai gyakorlatban széles körben használt AChE inhibitor donepezil kezelést alkalmaztuk.

Az adatok analizálásához a PVT feladat esetében lineáris vegyes modellt és a reakcióidő-eloszlás shift függvény analízisét alkalmaztuk. A DMTS feladat esetében az eredményeket rANOVA segítségével értékeltük. A késleltetési idő és a kezelések hatásának elemzésén túl, vizsgáltuk a két hatótényező közti interakciókat is.

A vizsgálatainkhoz beállított PVT feladat validálásaként igazoltuk, hogy a figyelmeztető- és a célinger között eltelt idő, vagyis a várakozási idő (foreperiod, FP) növekedésével párhuzamosan, a reakcióidő folyamatosan csökkent, így a paradigma alkalmasnak bizonyult az expektancia tesztelésére. A szkopolamin kezelés hatására az átlagos reakcióidő lassulása volt detektálható, továbbá a reakcióidő adatok eloszlása is lassú irányba történő eltolódást mutatott, ami a lapszusok számának növekedését mutatja és az éberség csökkenésére utal. Továbbá a szkopolamin kezelés megszüntette az FP reakcióidőre gyakorolt gyorsító hatását, ami a PFC kolinerg aktivációjának csökkenésén keresztül az expektancia károsodását mutatja. A szkopolaminnal szemben alkalmazott donepezil kezelés hatására az átlagos reakcióidő gyorsulása volt megfigyelhető, ami főleg a lapszusokat érintette, és az éberség szintjének növekedésére utal. Azonban a donepezil kezelés nem állította helyre az FP reakcióidőre gyakorolt gyorsító hatását, tehát az expektanciában mutatkozó károsodásokat nem ellensúlyozta. Ennek hátterében az állhat, hogy a donepezil hatására megnövekedett ACh tónus az éberség javítását eredményezheti, ugyanakkor gátolhatja a kolinerg tranziensek regenerálódását így alacsonyabb jel-zaj arányhoz vezethet. Tehát a donepezil önmagában nem képes javítani a szkopolamin által károsított, expektanciához kötött figyelmi funkciókat.

A DMTS paradigma validálásaként igazoltuk, hogy a késleltetés időtartamának növelésével a munkamemória természetes lecsengése következtében az állatok teljesítménye folyamatosan csökken. Kimutattuk, hogy a szkopolamin kifejezetten rontja az állatok teljesítményét a közepes (15–33 másodperces) késleltetési tartományban, ami arra utal, hogy a szkopolamin hatására felgyorsul a munkamemória idővel történő normális lecsengési üteme. A szkopolaminnal szemben alkalmazott donepezil kezelés a közepes késleltetési tartományban a teljesítmény javulását eredményezte, részben ellensúlyozva a szkopolamin kezelés teljesítmény rontó hatását. Ez arra utal, hogy a donepezil képes lassítani a munkamemória szkopolamin által felgyorsított lecsengését.

Eredményeink összhangban állnak az mACh receptorok expektanciában és munkamemóriában betöltött szerepéről szóló korábbi irodalmi adatokkal. A magatartásfarmakológiai vizsgálatokban a várakozási idő (PVT) és a késleltetés (DMTS) figyelembevétele értékes új információt szolgáltatott az agykérgi kolinerg jelátvitel és a kognitív teljesítmény kapcsolatáról, ami a jövőben az alap- és alkalmazott kutatások során

egyaránt hasznosítható lehet. Továbbá eredményeink felhasználhatók lehetnek az expektancia és a munkamemória kolinerg vonatkozásaival foglalkozó jövőbeni vizsgálatok érzékenységeinek növelésében, transzlációs magatartásfarmakológiai területen és humán vizsgálatokban egyaránt.

9. SUMMARY

One of the foundations for the detection and processing of environmental stimuli is the proper operation of attentional functions. Temporal expectation is an important element of attention that prepares the nervous system for the expected occurrence of an event. With properly functioning attention, short-term storage and use of information for response selection takes place in working memory (WM). The implementation of optimal behavioural outcome requires coordinated operation of the temporal expectation and WM in which the cholinergic system plays a significant role. Impairments associated with the cholinergic system cause cognitive decline, which includes deficits in functions of attention and WM. In our opinion, cholinergic neuromodulation plays an essential role in determining temporal expectation (as a function of attention) and the maintenance optimal of WM. Currently, the only available human treatment option based on cholinergic neuromodulation, namely the use of cholinesterase inhibitors, aims at the reversal of cognitive symptoms and through it the improvement of the quality of life.

The use of non-human primates plays a major role in cognitive behavioural pharmacological studies during the testing of newly developed cholinergic drugs, because of their ability to learn nonverbal cognitive tests similar to human tests, such as a modified psychomotor vigilance task (PVT) for testing attention or a delayed matching to sample task (DMTS) for testing WM.

For our experiments, we used young adult rhesus macaques (*Macaca mulatta*). In our experiments, to measure the temporal expectation, the PVT paradigm was used. During the task, the animals had to respond upon the appearance of a target stimulus with randomly varying waiting times after the appearance of a warning stimulus. The test is suitable to measure the temporal expectation through recording the reaction time: defined as the elapsed time from the appearance of warning stimuli to the target stimuli.

In our studies, the DMTS paradigm was used to test the WM. The essence of the paradigm is that a single visual stimulus presented in the first phase of the trial has to be selected from several other (distracter) stimuli presented simultaneously in the second phase of the trial using variable delay period between the two phases. Based to the results, we can conclude the degree of the temporal degradation of information stored in the WM.

For both tasks, deficits affecting the cholinergic system were induced with the muscarinic acetylcholine receptor antagonist scopolamine. Donepezil, a widely used acetylcholinesterase inhibitor, was applied to reverse the scopolamine-induced impairments.

Linear mixed model and reaction time distribution shift analysis were used to analyse the data in the simple reaction time task. In the DMTS task the results were analysed with rANOVA. Besides the delay period and the effect of treatments, the interactions between these factors were analysed.

As a validation of the PVT paradigm, we confirmed, that by increasing the time elapsed between appearance of warning and target stimuli the reaction time decreased. Based on the decreasing reaction time, the PVT paradigm is suitable for detecting the effect of time expectations on reaction time. Scopolamine treatment showed a slowing of the mean reaction time, and the distribution of reaction time data also shifted towards slow responses, indicating an increase in the number of lapses which suggests a decrease in alertness. Furthermore, scopolamine treatment abolished the accelerating effect of FP on reaction time, indicating a loss of temporal expectation presumably due to the decrease of cholinergic activation of PFC. The effect of donepezil treatment reduces the mean reaction time and the number of lapses, indicating an improvement in alertness. However, donepezil treatment did not restore the accelerating effect of waiting time on reaction time, so donepezil treatment alone is not sufficient to compensate the impairments by scopolamine caused in time expectations. Under high tonic ACh levels resulting from inhibited acetylcholinesterase activity, cholinergic transients might be smeared, leading to a lower signal-to-noise ratio of the temporal attentional processes they normally support, so that donepezil alone cannot improve temporal attentional functions.

As a validation of the DMTS paradigm, we confirmed, that parallel with the increase of delay duration, the ability of retain of elements stored in the WM is constantly declining resulting in lower performance. With this, we confirmed, that our model settings are suitable for detecting natural WM degradation occurring in parallel with time. We found that the effects of anticholinergic scopolamine depend on the length of the delay period and has a particularly detrimental effect on task performance in the 15–33-s (medium) delay period. This result suggests that scopolamine treatment accelerates the normal deterioration of WM. Furthermore, our results show, that donepezil partially reverses the impairments caused by scopolamine in medium delay period, which suggests that donepezil may be suitable for slowing the degradation of WM.

Our results are consistent with previous literature data on the role of muscarinic ACh receptors in time expectation and WM. Consideration of waiting time (PVT) and delay latency (DMTS) provide valuable information about the behavioural manifestations of underlying cholinergic mechanisms which can be utilized by both basic and applied research in the future.

Our results can be used to increase the sensitivity of future studies addressing the cholinergic correlations of temporal orientation and WM, both in translational behavioural pharmacology and in human studies.

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik a disszertáció elkészülésében szakmailag vagy személyesen támogattak. Szeretném köszönetem kifejezni **Dr. Hernádi István** habilitált egyetemi docensnek, témavezetőmnek, aki szakmai hozzáértésével sok éven keresztül segítette munkámat. Továbbá szeretnék köszönetet mondani **Prof. Dr. Gábrriel Róbert** egyetemi tanárnak, a Biológiai Doktori Iskola vezetőjének, hogy segített és támogatott a disszertáció elkészültéig vezető hosszú úton. Továbbá köszönöm **Dr. Lendvai Baláznak** és **Dr. Lévy Györgynek**, hogy lehetőséget biztosítottak a kísérletek elvégzéséhez.

Külön köszönet illeti **Dr. Knakker Balázst** az eredmények feldolgozásában és publikálásában nyújtott segítségéért. Továbbá köszönöm **Dr. Trunk Attilának**, akire a szakmai támogatáson túl, barátként is mindig számíthattam.

A disszertáció alapjául szolgáló kísérletek kivitelezésében biztosított, magas színvonalú munkájukért köszönetem fejezem ki a Grastyán Endre Transzlációs Kutatóközpont munkatársainak: PhD hallgató társamnak **Inkeller Juditnak**, és a kísérletek asszisztenciájában szerepet vállaló **Traubert Annamáriának**, **Gödri Zoltánnak**, **Petrovai Bencének** és **Káldi Annának**, akik a mindennapi munka mellett személyesen is támogattak.

Hálával tartozom továbbá családomnak, szüleimnek, nagyszüleimnek, testvéeimnek és barátaimnak, akik minden nehézség ellenére folyamatos biztatással és szeretettel álltak mellettem és segítették személyes fejlődésemet.

11. IRODALOMJEGYZÉK

- Aggelopoulos, N. C. 2011. "Cholinergic Control of Visual Categorization in Macaques." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 5(november):1–10.
- Aigner, T. G., and M. Mishkin. 1986. "The Effects of Physostigmine and Scopolamine on Recognition Memory in Monkeys." *Behavioral and Neural Biology* 45(1):81–87.
- Alain, C., D. L. Woods, and R. T. Knight. 1998. "A Distributed Cortical Network for Auditory Sensory Memory in Humans." *Brain Research* 812(1–2):23–37.
- von Allmen, D. Y., K. Wurmitzer, E. Martin, and P. Klaver. 2013. "Neural Activity in the Hippocampus Predicts Individual Visual Short-Term Memory Capacity." *Hippocampus* 23(7):606–15.
- Andriambelosen, E., B. Huyard, E. Poiraud, and S. Wagner. 2014. "Methyllycaconitine- and Scopolamine-Induced Cognitive Dysfunction: Differential Reversal Effect by Cognition-Enhancing Drugs." *Pharmacology Research & Perspectives* 2(4):e00048.
- Anon. 2013. "Anxiety Disorders." in *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association.
- Atkinson, R. C., and R. M. Shiffrin. 1977. "Human Memory: A Proposed System And Its Control Processes." Pp. 7–113 in *Human Memory*. Elsevier.
- Baddeley, A. 1986. "Oxford Psychology Series, No. 11. Working Memory." *Clarendon Press/Oxford University Press*.
- Baddeley, A. 2000. "The Episodic Buffer: A New Component of Working Memory?" *Trends in Cognitive Sciences* 4(11):417–23.
- Baddeley, A. 2010. "Working Memory." *Current Biology* 20(4):R136–40.
- Baddeley A., and G. Hitch. 1974. "Working Memory." In G.A. Bo:Vol. 8, pp. 47–89.
- Bali, Z. K., J. Inkeller, R. Csurgyók, N. Bruszt, H. Horváth, and I. Hernádi. 2015. "Differential Effects of A7 Nicotinic Receptor Agonist PHA-543613 on Spatial Memory Performance of Rats in Two Distinct Pharmacological Dementia Models." *Behavioural Brain Research* 278:404–10.
- Bali, Z. K., L. V. Nagy, and I. Hernádi. 2017. "Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptors Play a Predominant Role in the Cholinergic Potentiation of N-Methyl-D-Aspartate Evoked Firing Responses of Hippocampal CA1 Pyramidal Cells." *Frontiers in Cellular Neuroscience* 11(September):1–13.
- Bali, Z. K., N. Bruszt, S. A. Tadepalli, R. Csurgyók, L. V. Nagy, M. Tompa, and I. Hernádi. 2019. "Cognitive Enhancer Effects of Low Memantine Doses Are Facilitated by an Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist in Scopolamine-Induced Amnesia in Rats." *Frontiers in Pharmacology* 10(Feb):1–10.
- Bartus, R. T., R. Dean, B. Beer, and A. Lippa. 1982. "The Cholinergic Hypothesis of Geriatric Memory Dysfunction." *Science* 217(4558):408–14.
- Bartus, R. T., and H. R. Johnson. 1976. "Short-Term Memory in the Rhesus Monkey: Disruption from the Anti-Cholinergic Scopolamine." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 5(1):39–46.
- Basner, M., and D. F. Dinges. 2011. "Maximizing Sensitivity of the Psychomotor Vigilance Test (PVT) to Sleep Loss." *Sleep* 34(5):581–91.
- Bates, D., M. Mächler, B. Bolker, and S. Walker. 2015. "Fitting Linear Mixed-Effects Models Using Lme4." *Journal of Statistical Software* 67(1):1–48.
- Baxter, M. G., and M. L. Voytko. 1996. "Spatial Orienting of Attention in Adult and Aged Rhesus Monkeys."

- Behavioral Neuroscience* 110(5):898–904.
- Becker, A., B. Peters, H. Schroeder, T. Mann, G. Huether, and G. Grecksch. 2003. “Ketamine-Induced Changes in Rat Behaviour: A Possible Animal Model of Schizophrenia.” *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 27(4):687–700.
- Blatter, K., P. Graw, M. Münch, V. Knoblauch, A. Wirz-Justice, and C. Cajochen. 2006. “Gender and Age Differences in Psychomotor Vigilance Performance under Differential Sleep Pressure Conditions.” *Behavioural Brain Research* 168(2):312–17.
- Bliss, T. VP, and G. L. Collingridge. 1993. “A Synaptic Model of Memory: Long-Term Potentiation in the Hippocampus.” *Nature* 361(6407):31–39.
- Blokland, A. 1995. “Acetylcholine: A Neurotransmitter for Learning and Memory?” *Brain Research Reviews* 21(3):285–300.
- Bowen, D. M., C. B. Smith, P. White, And A. N. Davison. 1976. “Neurotransmitter-Related Enzymes And Indices Of Hypoxia In Senile Dementia And Other Abiotrophies.” *Brain* 99(3):459–96.
- Brainard, D. H. 1997. “The Psychophysics Toolbox.” *Spatial Vision* 10(4):433–36.
- Brazhnik, E. S., R. U. Muller, and S. E. Fox. 2003. “Muscarinic Blockade Slows and Degrades the Location-Specific Firing of Hippocampal Pyramidal Cells.” *The Journal of Neuroscience* 23(2):611–21.
- Brito, G. N. O., B. J. Davis, L. C. Stopp, and M. E. Stanton. 1983. “Memory and the Septo-Hippocampal Cholinergic System in the Rat.” *Psychopharmacology* 81(4):315–20.
- Broks, P., G. C. Preston, M. Traub, P. Poppleton, C. Ward, and S. M. Stahl. 1988. “Modelling Dementia: Effects of Scopolamine on Memory and Attention.” *Neuropsychologia* 26(5):685–700.
- Brown, V. J., and T. W. Robbins. 1991. “Simple And Choice Reaction Time Performance Following Unilateral Striatal Dopamine Depletion In The Rat.” *Brain* 114(1):513–25.
- Brulé, S., Herlin, B., Pouget, P., & Missal, M. (2021). Ketamine reduces temporal expectation in the rhesus monkey. *Psychopharmacology*, 238(2), 559-567.
- Brunia, C. H. M. 2003. “CNV and SPN: Indices of Anticipatory Behavior.” Pp. 207–27 in *The Bereitschaftspotential*. Boston, MA: Springer US.
- Brunia, C. H. M., G. J. M. van Boxtel, and K. B. E. Böcker. 2011. Negative Slow Waves as Indices of Anticipation: The Bereitschaftspotential, the Contingent Negative Variation, and the Stimulus-Preceding Negativity. *Oxford University Press*.
- Buccafusco, J. J., W. J. Jackson, J. D. Stone, and A. V. Terry. 2003. “Sex Dimorphisms in the Cognitive-Enhancing Action of the Alzheimer’s Drug Donepezil in Aged Rhesus Monkeys.” *Neuropharmacology* 44(3):381–89.
- Buccafusco, J. J., W. J. Jackson, and A. V. Terry. 1992. “Effects of Concomitant Cholinergic and Adrenergic Stimulation on Learning and Memory Performance by Primates.” 51:0.
- Buccafusco, J. J., and W. J. Jackson. 1991. “Beneficial Effects of Nicotine Administered Prior to a Delayed Matching-to-Sample Task in Young and Aged Monkeys.” *Neurobiology of Aging* 12(3):233–38.
- Buccafusco, J. J., and A. V. Terry. 2004. “Donepezil-Induced Improvement in Delayed Matching Accuracy by Young and Old Rhesus Monkeys.” *Journal of Molecular Neuroscience* 24(1):085–092.
- Buccafusco, J. J., A. V. Terry, and P. B. Murdoch. 2002. “A Computer-Assisted Cognitive Test Battery for Aged Monkeys.” *Journal of Molecular Neuroscience* 19(1–2):179–85.
- Buccafusco, J. J., A. V. Terry, S. J. Webster, D. Martin, E. J. Hohnadel, K. A. Bouchard, and S. E. Warner. 2008.

- “The Scopolamine-Reversal Paradigm in Rats and Monkeys: The Importance of Computer-Assisted Operant-Conditioning Memory Tasks for Screening Drug Candidates.” *Psychopharmacology* 199(3):481–94.
- Callaway, E., R. Halliday, H. Naylor, and G. Schechter. 1985. “Effects of Oral Scopolamine on Human Stimulus Evaluation.” *Psychopharmacology* 85(2):133–38.
- Carboni, E., A. Imperato, L. Perezzi, and G. Di Chiara. 1989. “Amphetamine, Cocaine, Phencyclidine and Nomifensine Increase Extracellular Dopamine Concentrations Preferentially in the Nucleus Accumbens of Freely Moving Rats.” *Neuroscience* 28(3):653–61.
- Cheal, M.L. 1981. “Scopolamine Disrupts Maintenance of Attention Rather than Memory Processes.” *Behavioral and Neural Biology* 33(2):163–87.
- Collingridge, G. L., A. Volianskis, N. Bannister, G. France, L. Hanna, M. Mercier, P. Tidball, G. Fang, M. W. Irvine, B. M. Costa, D. T. Monaghan, Z. A. Bortolotto, E. Molnár, D. Lodge, and D. E. Jane. 2013. “The NMDA Receptor as a Target for Cognitive Enhancement.” *Neuropharmacology* 64:13–26.
- Correa, Á., J. Lupiáñez, and P. Tudela. 2006. “The Attentional Mechanism of Temporal Orienting: Determinants and Attributes.” *Experimental Brain Research* 169(1):58–68.
- Coull, J. T., C. D. Frith, C. Büchel, and A. C. Nobre. 2000. “Orienting Attention in Time: Behavioural and Neuroanatomical Distinction between Exogenous and Endogenous Shifts.” *Neuropsychologia* 38(6):808–19.
- Coull, J. T., C. D. Frith, R. S. J. Frackowiak, and P. M. Grasby. 1996. “A Fronto-Parietal Network for Rapid Visual Information Processing: A PET Study of Sustained Attention and Working Memory.” *Neuropsychologia* 34(11):1085–95.
- Coull, J. T., and A. C. Nobre. 1998. “Where and When to Pay Attention: The Neural Systems for Directing Attention to Spatial Locations and to Time Intervals as Revealed by Both PET and FMRI.” *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18(18):7426–35.
- Coull, J. T., and A. C. Nobre. 2008. “Dissociating Explicit Timing from Temporal Expectation with FMRI.” *Current Opinion in Neurobiology* 18(2):137–44.
- Cowan, N. 1988. “Evolving Conceptions of Memory Storage, Selective Attention, and Their Mutual Constraints within the Human Information-Processing System.” *Psychological Bulletin* 104(2):163–91.
- Cowan, N. 1992. “Verbal Memory Span and the Timing of Spoken Recall.” *Journal of Memory and Language* 31(5):668–84.
- Cowan, N. 2001. “The Magical Number 4 in Short-Term Memory: A Reconsideration of Mental Storage Capacity.” *Behavioral and Brain Sciences* 24(1):87–114.
- Cowan, N. 2008. “Chapter 20 What Are the Differences between Long-Term, Short-Term, and Working Memory?” Pp. 323–38 in *Progress in Brain Research*. Vol. 169. Elsevier.
- Craig, L. A., N. S. Hong, and R. J. McDonald. 2011. “Revisiting the Cholinergic Hypothesis in the Development of Alzheimer’s Disease.” *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 35(6):1397–1409.
- Cummings, J. L. 2000. “Cholinesterase Inhibitors: A New Class of Psychotropic Compounds.” *American Journal of Psychiatry* 157(1):4–15.
- Curtis, C. E. 2006. “Prefrontal and Parietal Contributions to Spatial Working Memory.” *Neuroscience* 139(1):173–80.

- Curtis, C. E. 2004. "Maintenance of Spatial and Motor Codes during Oculomotor Delayed Response Tasks." *Journal of Neuroscience* 24(16):3944–52.
- Curzon, P., J. D. Brioni, and M. W. Decker. 1996. "Effect of Intraventricular Injections of Dihydro-Beta-Erythroidine (DH, β E) on Spatial Memory in the Rat." *Brain Research* 714(1–2):185–91.
- D’Esposito, M., and B. R. Postle. 2015. "The Cognitive Neuroscience of Working Memory." *Annual Review of Psychology* 66(1):115–42.
- Davidson, M. C., E. B. Cutrell, and R. T. Marrocco. 1999. "Scopolamine Slows the Orienting of Attention in Primates to Cued Visual Targets." *Psychopharmacology* 142(1):1–8.
- Davis, C. M., P. G. Roma, and R. D. Hienz. 2016. "A Rodent Model of the Human Psychomotor Vigilance Test: Performance Comparisons." *Journal of Neuroscience Methods* 259:57–71.
- Davis, J. A., and T. J. Gould. 2006. "The Effects of DHBE and MLA on Nicotine-Induced Enhancement of Contextual Fear Conditioning in C57BL/6 Mice." *Psychopharmacology* 184(3–4):345–52.
- Davis, K. L. 1999. "Cholinergic Markers in Elderly Patients With Early Signs of Alzheimer Disease." *JAMA* 281(15):1401.
- DeKosky, S. T., M. D. Ikonovic, S. D. Styren, L. Beckett, S. Wisniewski, D. A. Bennett, E. J. Cochran, J. H. Kordower, and E. J. Mufson. 2002. "Upregulation of Choline Acetyltransferase Activity in Hippocampus and Frontal Cortex of Elderly Subjects with Mild Cognitive Impairment." *Annals of Neurology* 51(2):145–55.
- Dening, T., and M. B. Sandilyan. 2015. "Dementia: Definitions and Types." *Nursing Standard* 29(37):37–42.
- Doody, R. S., J. C. Stevens, C. Beck, R. M. Dubinsky, J. A. Kaye, L. Gwyther, R. C. Mohs, L. J. Thal, P. J. Whitehouse, S. T. DeKosky, and J. L. Cummings. 2001. "Practice Parameter: Management of Dementia (an Evidence-Based Review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology* 56(9):1154–66.
- Dowd, E. W., A. Kiyonaga, T. Egner, and S. R. Mitroff. 2015. "Attentional Guidance by Working Memory Differs by Paradigm: An Individual-Differences Approach." *Attention, Perception, & Psychophysics* 77(3):704–12.
- Drachman, D. A. 1974. "Human Memory and the Cholinergic System." *Archives of Neurology* 30(2):113.
- Drazin, D. H. 1961. "Effects of Foreperiod, Foreperiod Variability, and Probability of Stimulus Occurrence on Simple Reaction Time." *Journal of Experimental Psychology* 62(1):43–50.
- Dunnett, S. B. 1990. "Role of Prefrontal Cortex and Striatal Output Systems in Short-Term Memory Deficits Associated with Ageing, Basal Forebrain Lesions, and Cholinergic-Rich Grafts." *Canadian Journal of Psychology/Revue Canadienne de Psychologie* 44(2):210–32.
- Dunnett, S. B., A. T. Wareham, and E. M. Torres. 1990. "Cholinergic Blockade in Prefrontal Cortex and Hippocampus Disrupts Short-Term Memory in Rats." *NeuroReport* 1(1):61–64.
- Ebert, U., and W. Kirch. 1998. "Scopolamine Model of Dementia: Electroencephalogram Findings and Cognitive Performance." *European Journal of Clinical Investigation* 28(11):944–49.
- Egorov, A. V., B. N. Hamam, E. Fransén, M. E. Hasselmo, and A. A. Alonso. 2002. "Graded Persistent Activity in Entorhinal Cortex Neurons." *Nature* 420(6912):173–78.
- Elliott, R., and R. J. Dolan. 1999. "Differential Neural Responses during Performance of Matching and Nonmatching to Sample Tasks at Two Delay Intervals." *The Journal of Neuroscience* 19(12):5066–73.
- Ellison, G. 1995. "The N-Methyl-d-Aspartate Antagonists Phencyclidine, Ketamine and Dizocilpine as Both

- Behavioral and Anatomical Models of the Dementias.” *Brain Research Reviews* 20(2):250–67.
- Emmerling, M. R., V. E. Gregor, R. D. Schwarz, J. D. Scholten, M. J. Callahan, C. Lee, C. J. Moore, C. Raby, W. J. Lipinski, and R. E. Davis. 1994. “PD 142676 (CI 1002), a Novel Anticholinesterase and Muscarinic Antagonist.” *Molecular Neurobiology* 9(1–3):93–106.
- Engle, R. W., S. W. Tuholski, J. E. Laughlin, and A. R. A. Conway. 1999. “Working Memory, Short-Term Memory, and General Fluid Intelligence: A Latent-Variable Approach.” *Journal of Experimental Psychology: General* 128(3):309–31.
- Ericsson, K. A., and W. Kintsch. 1995. “Long-Term Working Memory.” *Psychological Review* 102(2):211–45.
- Etkin, M., and M. R. D’Amato. 1969. “Delayed Matching-to-Sample and Short-Term Memory in the Capuchin Monkey.” *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 69(3):544–49.
- Evans, H. L. 1975. Scopolamine effects on visual discrimination: modifications related to stimulus control. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 195(1), 105-113.
- Everitt, B. J., and T. W. Robbins. 1997. “CENTRAL CHOLINERGIC SYSTEMS AND COGNITION.” *Annual Review of Psychology* 48(1):649–84.
- Francis, P. T., A. M. Palmer, M. Snape, and G. K. Wilcock. 1999. “The Cholinergic Hypothesis of Alzheimer’s Disease: A Review of Progress.” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 66(2):137–47.
- Funahashi, S., M. V. Chafee, and P. S. Goldman-Rakic. 1993. “Prefrontal Neuronal Activity in Rhesus Monkeys Performing a Delayed Anti-Saccade Task.” *Nature* 365(6448):753–56.
- Fuster, J. M. 1973. “Unit Activity in Prefrontal Cortex during Delayed-Response Performance: Neuronal Correlates of Transient Memory.” *Journal of Neurophysiology* 36(1):61–78.
- Gauthier, S., O. L. Lopez, G. Waldemar, R. W. Jones, J. Cummings, R. Zhang, R. Schindler, and E. Schwam. 2010. “Effects of Donepezil on Activities of Daily Living: Integrated Analysis of Patient Data from Studies in Mild, Moderate and Severe Alzheimer’s Disease.” *International Psychogeriatrics* 22(6):973–83.
- Ghoneim, M. M., and S. P. Mewaldt. 1975. “Effects of Diazepam and Scopolamine on Storage, Retrieval and Organizational Processes in Memory.” *Psychopharmacologia* 44(3):257–62.
- Gilles, C., & Ertlé, S. 2000. Pharmacological models in Alzheimer's disease research. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2:3, 247-255.
- Glick, S. D., and M. E. Jarvik. 1970. “Differential Effects of Amphetamine and Scopolamine on Matching Performance of Monkeys with Lateral Frontal Lesions.” *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 73(2):307–13.
- Goard, M., and Y. Dan. 2009. “Basal Forebrain Activation Enhances Cortical Coding of Natural Scenes.” *Nature Neuroscience* 12(11):1444–49.
- Golob, E. J., and A. Starr. 2000. “Effects of Stimulus Sequence on Event-Related Potentials and Reaction Time during Target Detection in Alzheimer’s Disease.” *Clinical Neurophysiology* 111(8):1438–49.
- Gorus, E., R. De Raedt, M. Lambert, J. C. Lemper, and T. Mets. 2008. “Reaction Times and Performance Variability in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer’s Disease.” *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 21(3):204–18.
- Götz, J., and L. M. Ittner. 2008. “Animal Models of Alzheimer’s Disease and Frontotemporal Dementia.” *Nature Reviews Neuroscience* 9(7):532–44.
- Grady, C. L., A. M. Grimes, N. Patronas, T. Sunderland, N. L. Foster, and S. I. Rapoport. 1989. “Divided Attention,

- as Measured by Dichotic Speech Performance, in Dementia of the Alzheimer Type.” *Archives of Neurology* 46(3):317–20.
- Granon, S., B. Poucet, C. Thinus-Blanc, J. P. Changeux, and C. Vidal. 1995. “Nicotinic and Muscarinic Receptors in the Rat Prefrontal Cortex: Differential Roles in Working Memory, Response Selection and Effortful Processing.” *Psychopharmacology* 119(2):139–44.
- Greenamyre, J. T., and A. B. Young. 1989. “Excitatory Amino Acids and Alzheimer’s Disease.” *Neurobiology of Aging* 10(5):593–602.
- Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., ... & Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer’s disease. *Brain*, 141(7), 1917-1933.
- Hart, R. P., J. A. Kwentus, S. W. Harkins, and J. R. Taylor. 1988. “Rate of Forgetting in Mild Alzheimer’s-Type Dementia.” *Brain and Cognition* 7(1):31–38.
- Harvey, J. A., I. Gormezano, and V. A. Cool-Hauser. 1983. "Effects of scopolamine and methylscopolamine on classical conditioning of the rabbit nictitating membrane response." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 225.1: 42-49.
- Hasher, L., and R. T. Zacks. 1979. “Automatic and Effortful Processes in Memory.” *Journal of Experimental Psychology: General* 108(3):356–88.
- Hassani, S. A., Lendor, S., Neumann, A., Roy, K. S., Boroujeni, K. B., Hoffman, K. L., Pawliszyn J. & Womelsdorf, T. 2021. Dose-dependent dissociation of pro-cognitive effects of donepezil on attention and cognitive flexibility in rhesus monkeys. *Biological Psychiatry Global Open Science*. ISSN: 2667-1743 Available online 10 December 2021
- Hasselmo, M. E., and M. Sarter. 2011. “Modes and Models of Forebrain Cholinergic Neuromodulation of Cognition.” *Neuropsychopharmacology* 36(1):52–73.
- Hasselmo, M. E., and C. E. Stern. 2006. “Mechanisms Underlying Working Memory for Novel Information.” *Trends in Cognitive Sciences* 10(11):487–93.
- Hasson, U., J. Chen, and C. J. Honey. 2015. “Hierarchical Process Memory: Memory as an Integral Component of Information Processing.” *Trends in Cognitive Sciences* 19(6):304–13.
- Hebb, D. O. 1949. “Organization of Behavior.” *Wiley; New York*.
- Herculano-Houzel, S. 2009. “The Human Brain in Numbers: A Linearly Scaled-up Primate Brain.” *Frontiers in Human Neuroscience* 3(NOV):1–11.
- Hodges, H., Y. Allen, T. Kershaw, P. L. Lantos, J. A. Gray, and J. Sinden. 1991. “Effects of Cholinergic-Rich Neural Grafts on Radial Maze Performance of Rats after Excitotoxic Lesions of the Forebrain Cholinergic Projection System—I. Amelioration of Cognitive Deficits by Transplants into Cortex and Hippocampus but Not into Basal Foreb.” *Neuroscience* 45(3):587–607.
- Hollingworth, A., and S. Hwang. 2013. “The Relationship between Visual Working Memory and Attention: Retention of Precise Colour Information in the Absence of Effects on Perceptual Selection.” *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 368(1628):20130061.
- Horowitz, T. S., and J. M. Wolfe. 1998. “Visual Search Has No Memory.” *Nature* 394(6693):575–77.
- Howe, W. M., H. J. Gritton, N. A. Lusk, E. A. Roberts, V. L. Hetrick, J. D. Berke, and M. Sarter. 2017. “Acetylcholine Release in Prefrontal Cortex Promotes Gamma Oscillations and Theta-Gamma Coupling

- during Cue Detection.” *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience* 37(12):3215–30.
- Howe, W. M., J. Ji, V. Parikh, S. Williams, E. Mocaër, C. Trocmé-Thibierge, and M. Sarter. 2010. “Enhancement of Attentional Performance by Selective Stimulation of A4 β 2* NACHRs: Underlying Cholinergic Mechanisms.” *Neuropsychopharmacology* 35(6):1391–1401.
- Janssen, P., and M. N. Shadlen. 2005. “A Representation of the Hazard Rate of Elapsed Time in Macaque Area LIP.” *Nature Neuroscience* 8(2):234–41.
- Kaiser, T., and G. Feng. 2015. “Modeling Psychiatric Disorders for Developing Effective Treatments.” *Nature Medicine* 21(9):979–88.
- Katner, S. N., Davis, S. A., Kirsten, A. J., & Taffe, M. A. 2004. Effects of nicotine and mecamylamine on cognition in rhesus monkeys. *Psychopharmacology*, 175(2), 225–240.
- Kesner, R. 1983. “Phencyclidine and Behavior: II. Active Avoidance Learning and Radial Arm Maze Performance.” *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 18(3):351–56.
- Killgore, W. D. S., T. L. Rupp, N. L. Grugle, R. M. Reichardt, E. L. Lipizzi, and T. J. Balkin. 2008. “Effects of Dextroamphetamine, Caffeine and Modafinil on Psychomotor Vigilance Test Performance after 44 h of Continuous Wakefulness.” *Journal of Sleep Research* 17(3):309–21.
- Klinkenberg, I., and A. Blokland. 2010. “The Validity of Scopolamine as a Pharmacological Model for Cognitive Impairment: A Review of Animal Behavioral Studies.” *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 34(8):1307–50.
- Klinkenberg, I., A. Sambeth, and A. Blokland. 2011. “Acetylcholine and Attention.” *Behavioural Brain Research* 221(2):430–42.
- Kopelman, M. D. 1985. “Rates of Forgetting in Alzheimer-Type Dementia and Korsakoff’s Syndrome.” *Neuropsychologia* 23(5):623–38.
- Korolczuk, I., B. Burle, and J. T. Coull. 2018. “The Costs and Benefits of Temporal Predictability: Impaired Inhibition of Prepotent Responses Accompanies Increased Activation of Task-Relevant Responses.” *Cognition* 179(June):102–10.
- Kuznetsova, A., P. B. Brockhoff, and R. H. B. Christensen. 2017. “LmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models.” *Journal of Statistical Software* 82(13):1–26.
- Lane, R. M., M. Kivipelto, and N. H. Greig. 2004. “Acetylcholinesterase and Its Inhibition in Alzheimer Disease.” *Clinical Neuropharmacology* 27(3):141–49.
- Lange, H. S., Vardigan, J. D., Cannon, C. E., Puri, V., Henze, D. A., & Uslaner, J. M. 2021. Effects of a novel M4 muscarinic positive allosteric modulator on behavior and cognitive deficits relevant to Alzheimer’s disease and schizophrenia in rhesus monkey. *Neuropharmacology*, 197, 108754.
- Lawrence, A. D., and B. J. Sahakian. 1995. “Alzheimer Disease, Attention, and the Cholinergic System.” *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 9:37–49.
- Lawrence, M. A., and R. M. Klein. 2013. “Isolating Exogenous and Endogenous Modes of Temporal Attention.” *Journal of Experimental Psychology: General* 142(2):560–72.
- Lewin, J. S., L. Friedman, D. Wu, D. A. Miller, L. A. Thompson, S. K. Klein, A. L. Wise, P. Hedera, P. Buckley, H. Meltzer, R. P. Friedland, and J. L. Duerk. 1996. “Cortical Localization of Human Sustained Attention: Detection with Functional MR Using a Visual Vigilance Paradigm.” *Journal of Computer Assisted*

- Tomography* 20(5):695–701.
- Lim, J., and D. F. Dinges. 2008. “Sleep Deprivation and Vigilant Attention.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 1129:305–22.
- Lind, J., M. Enquist, and S. Ghirlanda. 2015. “Animal Memory: A Review of Delayed Matching-to-Sample Data.” *Behavioural Processes* 117:52–58.
- Liu, R., Crawford, J., Callahan, P. M., Terry Jr, A. V., Constantinidis, C., & Blake, D. T. 2017. Intermittent stimulation of the nucleus basalis of meynert improves working memory in adult monkeys. *Current Biology*, 27(17), 2640-2646.
- Liu, R., Crawford, J., Callahan, P. M., Terry, A. V., Constantinidis, C., & Blake, D. T. 2018. Intermittent stimulation in the nucleus basalis of meynert improves sustained attention in rhesus monkeys. *Neuropharmacology*, 137, 202-210.
- Major, A. J., S. Vijayraghavan, and S. Everling. 2015. “Muscarinic Attenuation of Mnemonic Rule Representation in Macaque Dorsolateral Prefrontal Cortex during a Pro- and Anti-Saccade Task.” *Journal of Neuroscience* 35(49):16064–76.
- Mamashli, F., Khan, S., Hämäläinen, M., Jas, M., Raji, T., Stufflebeam, S. M., ... Ahveninen, J. (2021). Synchronization patterns reveal neuronal coding of working memory content. *Cell Reports*, 36(8), 109566. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109566>
- Martorana, A., Z. Esposito, and G. Koch. 2010. “Beyond the Cholinergic Hypothesis: Do Current Drugs Work in Alzheimer’s Disease?” *CNS Neuroscience & Therapeutics* 16(4):235–45.
- Matthews, R. W., S. A. Ferguson, C. Sargent, X. Zhou, A. Kosmadopoulos, and G. D. Roach. 2017. “Using Interstimulus Interval to Maximise Sensitivity of the Psychomotor Vigilance Test to Fatigue.” *Accident Analysis and Prevention* 99(Pt B):406–10.
- McDonald, M. P., and J. B. Overmier. 1997. “Present Imperfect: A Critical Review of Animal Models of the Mnemonic Impairments in Alzheimer’s Disease.” *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 22(1):99–120.
- McGuinness, B., S. L. Barrett, D. Craig, J. Lawson, and A. P. Passmore. 2010. “Attention Deficits in Alzheimer’s Disease and Vascular Dementia.” *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 81(2):157–59.
- McGurk, S. R., E. D. Levin, and L. L. Butcher. 1991. “Impairment of Radial-Arm Maze Performance in Rats Following Lesions Involving the Cholinergic Medial Pathway: Reversal by Arecoline and Differential Effects of Muscarinic and Nicotinic Antagonists.” *Neuroscience* 44(1):137–47.
- Meck, W. H. 1996. “Neuropharmacology of Timing and Time Perception.” *Cognitive Brain Research* 3(3–4):227–42.
- Miller, E. K., and R. Desimone. 1993. “Scopolamine Affects Short-Term Memory but Not Inferior Temporal Neurons.” *NeuroReport* 4(1):81.
- Miller, G. A., E. Galanter, and K. H. Pribram. 1960. *Plans and the Structure of Behavior*. New York: Henry Holt and Co.
- Milliken, B., J. Lupiáñez, M. Roberts, and B. Stevanovski. 2003. “Orienting in Space and Time: Joint Contributions to Exogenous Spatial Cuing Effects.” *Psychonomic Bulletin and Review* 10(4):877–83.
- Miniussi, C., E. L. Wilding, J. T. Coull, and Anna C. Nobre. 1999. “Orienting Attention in Time. Modulation of Brain Potentials.” *Brain* 122(8):1507–18.
- Minkeviciene, R., P. Banerjee, and H. Tanila. 2004. “Memantine Improves Spatial Learning in a Transgenic Mouse

- Model of Alzheimer's Disease." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 311(2):677–82.
- Minkeviciene, R., P. Banerjee, and H. Tanila. 2008. "Cognition-Enhancing and Anxiolytic Effects of Memantine." *Neuropharmacology* 54(7):1079–85.
- Molchan, S. E., J. A. Matochik, A. J. Zametkin, H. V. Szymanski, M. Cantillon, R. M. Cohen, and T. Sunderland. 1994. "A Double FDG/PET Study of the Effects of Scopolamine in Older Adults." *Neuropsychopharmacology* 10(3):191–98.
- Money, E. A., R. C. Kirk, and N. McNaughton. 1992. "Alzheimer's Dementia Produces a Loss of Discrimination but No Increase in Rate of Memory Decay in Delayed Matching to Sample." *Neuropsychologia* 30(2):133–43.
- Moran, P. M. 1993. "Differential Effects of Scopolamine and Mecamylamine on Working and Reference Memory in the Rat." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 45(3):533–38.
- Neisser, U. 1967. *Cognitive Psychology*. NY: Appleton-Century-Crofts.
- Niemi, P., and R. Naatanen. 1981. "Foreperiod and Simple Reaction Time." *Psychological Bulletin* 89(1):133–62.
- Nishimura, M., and K. Sato. 1999. "Ketamine Stereoselectively Inhibits Rat Dopamine Transporter." *Neuroscience Letters* 274(2):131–34.
- Nobre, A. C., and F. van Ede. 2018. "Anticipated Moments: Temporal Structure in Attention." *Nature Reviews Neuroscience* 19(1):34–48.
- Noorani, I., and R. H. S. Carpenter. 2016. "The LATER Model of Reaction Time and Decision." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 64:229–51.
- Norman, D. A., and T. Shallice. 1986. "Attention to Action." Pp. 1–18 in *Consciousness and Self-Regulation*. Boston, MA: Springer US.
- Nyberg, L., M. Lövdén, K. Riklund, U. Lindenberger, and L. Bäckman. 2012. "Memory Aging and Brain Maintenance." *Trends in Cognitive Sciences* 16(5):292–305.
- Oliveira, A. W., Pacheco, J. V., Costa, C. S., Aquino, J., Maior, R. S., & Barros, M. 2021. Scopolamine and MK-801 impair recognition memory in a new spontaneous object exploration task in monkeys. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 211, 173300.
- Parasuraman, R., P. M. Greenwood, R. Kumar, and J. Fossella. 2005. "Beyond Heritability: Neurotransmitter Genes Differentially Modulate Visuospatial Attention and Working Memory." *Psychological Science* 16(3):200–207.
- Parasuraman, R., and J. V. Haxby. 1993. "Attention and Brain Function in Alzheimer's Disease: A Review." *Neuropsychology* 7(3):242–72.
- Pardo, J. V., P. T. Fox, and M. E. Raichle. 1991. "Localization of a Human System for Sustained Attention by Positron Emission Tomography." *Nature* 349(6304):61–64.
- Parikh, V., R. Kozak, V. Martinez, and M. Sarter. 2007. "Prefrontal Acetylcholine Release Controls Cue Detection on Multiple Timescales." *Neuron* 56(1):141–54.
- Parikh, V., and M. Sarter. 2008. "Cholinergic Mediation of Attention." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1129(1):225–35.
- Parsons, C. G., A. Stöfler, and W. Danysz. 2007. "Memantine: A NMDA Receptor Antagonist That Improves Memory by Restoration of Homeostasis in the Glutamatergic System - Too Little Activation Is Bad, Too Much Is Even Worse." *Neuropharmacology* 53(6):699–723.

- Passingham, R. 2009. "How Good Is the Macaque Monkey Model of the Human Brain?" *Current Opinion in Neurobiology* 19(1):6–11.
- Pelli, D. G. 1997. "The VideoToolbox Software for Visual Psychophysics: Transforming Numbers into Movies." *Spatial Vision* 10(4):437–42.
- Penetar, D. M., and J. H. McDonough. 1983. "Effects of Cholinergic Drugs on Delayed Match-to-Sample Performance of Rhesus Monkeys." *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 19(6):963–67.
- Perry, E. K., P. H. Gibson, G. Blessed, R. H. Perry, and B. E. Tomlinson. 1977. "Neurotransmitter Enzyme Abnormalities in Senile Dementia." *Journal of the Neurological Sciences* 34(2):247–65.
- Perry, R. J. 1999. "Attention and Executive Deficits in Alzheimer's Disease: A Critical Review." *Brain* 122(3):383–404.
- Pitsikas, N., A. Boultsadakis, and N. Sakellaridis. 2008. "Effects of Sub-Anesthetic Doses of Ketamine on Rats' Spatial and Non-Spatial Recognition Memory." *Neuroscience* 154(2):454–60.
- Posner, M. I., and S. E. Petersen. 1990. "The Attention System of the Human Brain." *Annual Review of Neuroscience* 13(1):25–42.
- Pradhan, S. N., & Roth, T. 1968. Comparative behavioral effects of several anticholinergic agents in rats. *Psychopharmacologia*, 12(4), 358-366.
- Prince, M., R. Bryce, E. Albanese, A. Wimo, W. Ribeiro, and C. P. Ferri. 2013. "The Global Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Metaanalysis." *Alzheimer's & Dementia* 9(1):63-75.e2.
- Prinzmetal, W., C. McCool, and S. Park. 2005. "Attention: Reaction Time and Accuracy Reveal Different Mechanisms." *Journal of Experimental Psychology: General* 134(1):73–92.
- R Core Team. 2019. "A Language and Environment for Statistical Computing." *R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*. URL <https://www.R-project.org/>.
- Reidel, W., E. Hogervorst, R. Leboux, F. Verhey, H. van Praag, and J. Jolles. 1995. "Caffeine Attenuates Scopolamine-Induced Memory Impairment in Humans." *Psychopharmacology* 122(2):158–68.
- Robbins, T. 2002. "The 5-Choice Serial Reaction Time Task: Behavioural Pharmacology and Functional Neurochemistry." *Psychopharmacology* 163(3–4):362–80.
- Robbins, T. W., J. Semple, R. Kumar, M. I. Truman, J. Shorter, A. Ferraro, B. Fox, G. McKay, and K. Matthews. 1997. "Effects of Scopolamine on Delayed-Matching-to-Sample and Paired Associates Tests of Visual Memory and Learning in Human Subjects: Comparison with Diazepam and Implications for Dementia." *Psychopharmacology* 134(1):95–106.
- Roberts, A. C., T. W. Robbins, B. J. Everitt, and J. L. Muir. 1992. "A Specific Form of Cognitive Rigidity Following Excitotoxic Lesions of the Basal Forebrain in Marmosets." *Neuroscience* 47(2):251–64.
- Rogers, S. L., M. R. Farlow, R. S. Doody, R. Mohs, and L. T. Friedhoff. 1998. "A 24-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease." *Neurology* 50(1):136–45.
- Rosenzweig, M. R., E. L. Bennett, P. J. Colombo, D. W. Lee, and P. A. Serrano. 1993. "Short-Term, Intermediate-Term, and Long-Term Memories." *Behavioural Brain Research* 57(2):193–98.
- Rousselet, G. A., C. R. Pernet, and R. R. Wilcox. 2017. "Beyond Differences in Means: Robust Graphical Methods to Compare Two Groups in Neuroscience." *European Journal of Neuroscience* 46(2):1738–48.
- Rylett, R. J., M. J. Ball, and E. H. Colhoun. 1983. "Evidence for High Affinity Choline Transport in Synaptosomes Prepared from Hippocampus and Neocortex of Patients with Alzheimer's Disease." *Brain Research* 289(1–

2):169–75.

- Sambeth, A., W. J. Riedel, L. T. Smits, and A. Blokland. 2007. “Cholinergic Drugs Affect Novel Object Recognition in Rats: Relation with Hippocampal EEG?” *European Journal of Pharmacology* 572(2–3):151–59.
- Scarpini, E., P. Schelterns, and H. Feldman. 2003. “Treatment of Alzheimer’s Disease; Current Status and New Perspectives.” *The Lancet Neurology* 2(9):539–47.
- Schmeller, T., F. Sporer, M. Sauerwein, and M. Wink. 1995. “Binding of Tropane Alkaloids to Nicotinic and Muscarinic Acetylcholine Receptors.” *Pharmazie* 50(7):493–95.
- Schmidt, J., and G. J. Zelinsky. 2011. “Visual Search Guidance Is Best after a Short Delay.” *Vision Research* 51(6):535–45.
- Schon, K. 2005. “Scopolamine Reduces Persistent Activity Related to Long-Term Encoding in the Parahippocampal Gyrus during Delayed Matching in Humans.” *Journal of Neuroscience* 25(40):9112–23.
- Scinto, L. F. M., K. R. Daffner, L. Castro, S. Weintraub, M. Vavrik, and M. M. Mesulam. 1994. “Impairment of Spatially Directed Attention in Patients With Probable Alzheimer’s Disease as Measured by Eye Movements.” *Archives of Neurology* 51(7):682–88.
- Seillier, A., and A. Giuffrida. 2009. “Evaluation of NMDA Receptor Models of Schizophrenia: Divergences in the Behavioral Effects of Sub-Chronic PCP and MK-801.” *Behavioural Brain Research* 204(2):410–15.
- Sharma, J., H. Sugihara, Y. Katz, J. Schummers, J. Tenenbaum, and M. Sur. 2015. “Spatial Attention and Temporal Expectation under Timed Uncertainty Predictably Modulate Neuronal Responses in Monkey V1.” *Cerebral Cortex* 25(9):2894–2906.
- Shiffrin, R. M., and W. Schneider. 1977. “Controlled and Automatic Human Information Processing: II. Perceptual Learning, Automatic Attending and a General Theory.” *Psychological Review* 84(2):127–90.
- Shipstead, Z., D. R. B. Lindsey, R. L. Marshall, and R. W. Engle. 2014. “The Mechanisms of Working Memory Capacity: Primary Memory, Secondary Memory, and Attention Control.” *Journal of Memory and Language* 72(1):116–41.
- Snyder, P. J., M. M. Bednar, J. R. Cromer, and P. Maruff. 2005. “Reversal of Scopolamine-Induced Deficits with a Single Dose of Donepezil, an Acetylcholinesterase Inhibitor.” *Alzheimer’s and Dementia* 1(2):126–35.
- Soto, P. L., J. Dallery, N. A. Ator, and B. R. Katz. 2013. “A Critical Examination of Best Dose Analysis for Determining Cognitive-Enhancing Potential of Drugs: Studies with Rhesus Monkeys and Computer Simulations.” *Psychopharmacology* 228(4):611–22.
- Spaak, E., K. Watanabe, S. Funahashi, and M. G. Stokes. 2017. “Stable and Dynamic Coding for Working Memory in Primate Prefrontal Cortex.” *The Journal of Neuroscience* 37(27):6503–16.
- Spencer, D. G., M. J. Pontecorvo, and G. A. Heise. 1985. “Central Cholinergic Involvement in Working Memory: Effects of Scopolamine on Continuous Nonmatching and Discrimination Performance in the Rat.” *Behavioral Neuroscience* 99(6):1049–65.
- Sperling, G. 1960. “The Information Available in Brief Visual Presentations.” *Psychological Monographs: General and Applied* 74(11):1–29.
- Spinelli, S., T. Ballard, J. Feldon, G. A. Higgins, and C. R. Pryce. 2006. “Enhancing Effects of Nicotine and Impairing Effects of Scopolamine on Distinct Aspects of Performance in Computerized Attention and Working Memory Tasks in Marmoset Monkeys.” *Neuropharmacology* 51(2):238–50.

- Spowart-Manning, L., and F. van der Staay. 2004. "The T-Maze Continuous Alternation Task for Assessing the Effects of Putative Cognition Enhancers in the Mouse." *Behavioural Brain Research* 151(1–2):37–46.
- Squire, L., and S. Zola-Morgan. 1991. "The Medial Temporal Lobe Memory System." *Science* 253(5026):1380–86.
- van der Staay, F. J., K. Rutten, C. Erb, and A. Blokland. 2011. "Effects of the Cognition Impairer MK-801 on Learning and Memory in Mice and Rats." *Behavioural Brain Research* 220(1):215–29.
- Sucher, N. 1996. "NMDA Receptors: From Genes to Channels." *Trends in Pharmacological Sciences* 17(10):348–55.
- Sugimoto, H., H. Ogura, Y. Arai, Y. Iimura, and Y. Yamanishi. 2002. "Research and Development of Donepezil Hydrochloride, a New Type of Acetylcholinesterase Inhibitor." *Jpn. J. Pharmacol* 89(1):7–20.
- Taffe, M. A., M. R. Weed, and L. H. Gold. 1999. "Scopolamine Alters Rhesus Monkey Performance on a Novel Neuropsychological Test Battery." *Cognitive Brain Research* 8(3):203–12.
- Tales, A., J. L. Muir, A. Bayer, R. Jones, and R. J. Snowden. 2002. "Phasic Visual Alertness in Alzheimer's Disease and Ageing." *Neuroreport* 13(18):2557–60.
- Tariot, S., Morris, Kershaw, Lilienfeld, and Ding. 2000. "A 5-Month, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group." *Neurology* 54(12):2269–76.
- Terry, A. V., J. J. Buccafusco, and W. J. Jackson. 1993. "Scopolamine Reversal of Nicotine Enhanced Delayed Matching-to-Sample Performance in Monkeys." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 45(4):925–29.
- Terry, A. V., W. J. Jackson, and J. J. Buccafusco. 1993. "Effects of Concomitant Cholinergic and Adrenergic Stimulation on Learning and Memory Performance by Young and Aged Monkeys." *Cerebral Cortex* 3(4):304–12.
- Tsunoda, Y., and S. Kakei. 2008. "Reaction Time Changes with the Hazard Rate for a Behaviorally Relevant Event When Monkeys Perform a Delayed Wrist Movement Task." *Neuroscience Letters* 433(2):152–57.
- Tsutsui, Ken-I., K. Oyama, S. Nakamura, and T. Iijima. 2016. "Comparative Overview of Visuospatial Working Memory in Monkeys and Rats." *Frontiers in Systems Neuroscience* 10(DEC):1–12.
- Tucker, A. M., R. C. Basner, Y. Stern, and B. C. Rakitin. 2009. "The Variable Response-Stimulus Interval Effect and Sleep Deprivation: An Unexplored Aspect of Psychomotor Vigilance Task Performance." *Sleep* 32(10):1393–95.
- Unrug-Neervoort, A., G. van Luijtelaar, and A. M. L. Coenen. 1992. "Cognition and Vigilance: Differential Effects of Diazepam and Buspirone on Memory and Psychomotor Performance." *Neuropsychobiology* 26(3):146–50.
- Unsworth, N., and R. W. Engle. 2007. "The Nature of Individual Differences in Working Memory Capacity: Active Maintenance in Primary Memory and Controlled Search from Secondary Memory." *Psychological Review* 114(1):104–32.
- Upright, N. A., & Baxter, M. G. 2021. Effects of nicotinic antagonists on working memory performance in young rhesus monkeys. *Neurobiology of learning and memory*, 184, 107505.
- Valerie C., H., F. Schifano, and M. Lader. 1991. "Models of Memory Dysfunction? A Comparison of the Effects of Scopolamine and Lorazepam on Memory, Psychomotor Performance and Mood." *Psychopharmacology* 103(1):83–90.
- Verma, A., and B. Moghaddam. 1996. "NMDA Receptor Antagonists Impair Prefrontal Cortex Function as

- Assessed via Spatial Delayed Alternation Performance in Rats: Modulation by Dopamine.” *The Journal of Neuroscience* 16(1):373–79.
- Vidal, C., and J. P. Changeux. 1993. “Nicotinic and Muscarinic Modulations of Excitatory Synaptic Transmission in the Rat Prefrontal Cortex *In Vitro*.” *Neuroscience* 56(1):23–32.
- Vidal, C. 1994. “Nicotinic Potentiation of Glutamatergic Synapses in the Prefrontal Cortex: New Insight into the Analysis of the Role of Nicotinic Receptors in Cognitive Functions.” *Drug Development Research* 31(2):120–26.
- Wang, M., P. Yang, C. Wan, Z. Jin, J. Zhang, and L. Li. 2018. “Evaluating the Role of the Dorsolateral Prefrontal Cortex and Posterior Parietal Cortex in Memory-Guided Attention With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation.” *Frontiers in Human Neuroscience* 12. doi: 10.3389/fnhum.2018.00236.
- Weed, M. R., Taffe, M. A., Polis, I., Roberts, A. C., Robbins, T. W., Koob, G. F., Bloom, F. E., & Gold, L. H. 1999. Performance norms for a rhesus monkey neuropsychological testing battery: acquisition and long-term performance. *Cognitive Brain Research*, 8(3), 185-201.
- Weinbach, N., and A. Henik. 2012. “Temporal Orienting and Alerting – The Same or Different?” *Frontiers in Psychology* 3:236.
- Wesnes, K. A., P. M. Simpson, L. White, S. Pinker, G. Jertz, M. Murphy, and K. Siegfried. 1991. “Cholinesterase Inhibition in the Scopolamine Model of Dementia.” Pp. 268–71 in *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol. 640.
- White, K. G., and A. C. Ruske. 2002a. “Memory Deficits in Alzheimer’s Disease: The Encoding Hypothesis and Cholinergic Function.” *Psychonomic Bulletin & Review* 9(3):426–37.
- Whitehouse, P., D. Price, R. Struble, A. Clark, J. Coyle, and M. Delon. 1982. “Alzheimer’s Disease and Senile Dementia: Loss of Neurons in the Basal Forebrain.” *Science* 215(4537):1237–39.
- Whitehouse, P. J., A. M. Martino, P. G. Antuono, P. R. Lowenstein, J. T. Coyle, D. L. Price, and K. J. Kellar. 1986. “Nicotinic Acetylcholine Binding Sites in Alzheimer’s Disease.” *Brain Research* 371(1):146–51.
- WHO. 2019. “Dementia.” *WHO Fact-Sheets*.
- Wilcox, R. R., D. M. Erceg-Hurn, Fl. Clark, and M. Carlson. 2014. “Comparing Two Independent Groups via the Lower and Upper Quantiles.” *Journal of Statistical Computation and Simulation* 84(7):1543–51.
- Wilkins, A. J., T. Shallice, and R. McCarthy. 1987. “Frontal Lesions and Sustained Attention.” *Neuropsychologia* 25(2):359–65.
- Winters, B. D., and T. J. Bussey. 2005. “Removal of Cholinergic Input to Perirhinal Cortex Disrupts Object Recognition but Not Spatial Working Memory in the Rat.” *European Journal of Neuroscience* 21(8):2263–70.
- Wolfe, J. M., E. M. Palmer, and T. S. Horowitz. 2010. “Reaction Time Distributions Constrain Models of Visual Search.” *Vision Research* 50(14):1304–11.
- Worsham, R. W. 1975. “Temporal Discrimination Factors in the Delayed Matching-to-Sample Task in Monkeys.” *Animal Learning & Behavior* 3(2):93–97.
- Wrenn, C. C., D. A. Lappi, and R. G. Wiley. 1999. “Threshold Relationship between Lesion Extent of the Cholinergic Basal Forebrain in the Rat and Working Memory Impairment in the Radial Maze.” *Brain Research* 847(2):284–98.
- Yamada, K., M. Takayanagi, H. Kamei, T. Nagai, M. Dohniwa, K. Kobayashi, S. Yoshida, T. Ohhara, K.

- Takauma, and T. Nabeshima. 2005. "Effects of Memantine and Donepezil on Amyloid β -Induced Memory Impairment in a Delayed-Matching to Position Task in Rats." *Behavioural Brain Research* 162(2):191–99.
- Zajaczkowski, W., T. Frankiewicz, C. G. Parsons, and W. Danysz. 1997. "Uncompetitive NMDA Receptor Antagonists Attenuate NMDA-Induced Impairment of Passive Avoidance Learning and LTP." *Neuropharmacology* 36(7):961–71.
- Zhou, X., Xue-L. Qi, K. Douglas, K. Palaninathan, H. Sug Kang, J. J. Buccafusco, D. T. Blake, and C. Constantinidis. 2011. "Cholinergic Modulation of Working Memory Activity in Primate Prefrontal Cortex." *Journal of Neurophysiology* 106(5):2180–88.

12. SAJÁT PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

12.1. Az értekezés témakörében megjelent publikációk

1. **OLÁH V**, KNAKKER B, TRUNK A, LENDVAI B, HERNÁDI I (2020). Dissociating Cholinergic Influence on Alertness and Temporal Attention in Primates in a Simple Reaction Time Paradigm. *EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE*, 2020;52:3776–3789. <https://doi.org/10.1111/ejn.14852> **IF: 3,115**
2. KNAKKER B, **OLÁH V**, TRUNK A, LENDVAI B, LÉVAY GY, HERNÁDI I (2020). Delay-Dependent Cholinergic Modulation of Visual Short-Term Memory in Rhesus Macaques. *BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH*, 396. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112897> **IF: 2,977**

12.2. Egyéb témában megjelent publikációk

1. NÉMETHY ZS, KISS B, LETHBRIDGE N, CHAZOT P, HAJNIK T, TÓTH A, DÉTÁRI L, SCHMIDT É, CZURKÓ A, KOSTYALIK D, **OLÁH V**, HERNÁDI I, BALÁZS O, VIZI E S, LEDNECZKI I, MAHÓ S, ROMÁN V, LENDVAI B, LÉVAY GY (2021). Convergent cross-species pro-cognitive effects of RGH-235, a new potent and selective histamine H3 receptor antagonist/inverse agonist *EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY*, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174621> **IF: 4,432**

12.3. Az értekezés témakörében megjelent konferencia előadások és absztraktok

1. HERNÁDI I, **OLÁH V**, TRUNK A, KNAKKER B, LÉVAY GY, LENDVAI B (2018). Using the psychomotor vigilance paradigm to test temporal attentional resource allocation in humans and non-human primates: implications for neurocognitive disorders. *11th FENS Forum of Neuroscience*; Berlin, Germany. (Poster presentation, abstract)
2. **OLÁH V**, KNAKKER B, TRUNK A (2018). Pszichomotoros vigilancia vizsgálatának lehetőségei érintőképernyős rendszeren főemlős modellen: implikációk a neurokognitív zavarok magatartásfarmakológiai modellezésére. *Pécsi Tudományegyetem Idegtudományi Centrum és Szentágotthai János Kutatóközpont PhD és TDK konferencia 2018*; Pécs, Magyarország. (Előadás, absztrakt)
3. **OLÁH V**, TRUNK A, TRAUBERT A, LENDVAI B, LÉVAY GY, HERNÁDI I (2017). Pharmacological effects on reaction time and performance measures in a simple cognitive paradigm in aged rhesus monkeys. *FENS Regional Meeting 2017*, Pécs, Hungary. (Poster presentation, abstract)
4. **OLÁH V**, TRUNK A, TRAUBERT A, INKELLER J, KIEFER E, LENDVAI B, LÉVAY GY, HERNÁDI I (2017). Pszichomotoros vigilancia vizsgálata CANTAB rendszeren főemlős modellen. *A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság Gyógyszerinnovációs kongresszusa 2017*; Velence, Magyarország. (Poszter előadás, absztrakt)

5. HERNÁDI I, OLÁH V, TRUNK A (2016). Translational validity of the psychomotor vigilance paradigm in an acute pharmacological model of neurocognitive decline in primates. *Society for Neuroscience 2016*; San Diego, USA. (Poster presentation, abstract)
6. OLÁH V, TRUNK A, HERNÁDI I (2016). Deficits of stimulus expectation as a sensitive measure of cognitive decline in primate pharmacological models of neurocognitive impairment. *6th Motivation and Cognitive Control Symposium*; St. Andrews, Scotland. (Poster presentation, abstract)
7. OLÁH V, TRUNK A, INKELLER J, HERNÁDI I (2016). Development and validation of psychomotor vigilance paradigm in nonhuman primates for cognitive translational research. *10th FENS Forum of Neuroscience*; Copenhagen, Denmark. (Poster presentation, abstract)
8. OLÁH V, TRUNK A, INKELLER J, HERNÁDI I (2016). Investigation of translational validity of psychomotor vigilance paradigm in models of neurocognitive disorders. *IBRO Workshop Budapest 2016*; Budapest, Magyarország. (Poster presentation, abstract)
9. OLÁH V, TRUNK A, KIEFER E, HERNÁDI I (2016). A reakcióidőt befolyásoló tényezők vizsgálata CANTAB rendszeren késleltetett minta-felismerési feladatban emberben és főemlősben. *Magyar Farmakológiai, Anatómus, Mikrocirkulációs És Élettani Társaságok Közös Tudományos Konferenciája 2016*; Pécs, Magyarország. (Poszter előadás, absztrakt)
10. OLÁH V, TRUNK A, KOVÁCS-BÁLINT ZS, INKELLER J, HERNÁDI I (2015). Development and validation of a simple procedural test battery for cognitive translational research. *15th Biannual Conference of the Hungarian Neuroscience Society*; Budapest, Magyarország. (Poszter előadás, absztrakt)
11. OLÁH V, INKELLER J, TRUNK A, HERNÁDI I (2015). Anticipáció és expektancia: Magatartás-farmakológiai vizsgálatok főemlős modellen. *A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság Experimentális Farmakológiai Szekciójának IX. Szimpoziuma*; Velence, Magyarország. (Poszter előadás, absztrakt)
12. OLÁH V, TRUNK A, INKELLER J (2015). A motorosexpektancia translációs magatartásfarmakológiai vizsgálata pszichomotoros vigilancia tesztben főemlős modellen. *Pécsi Tudományegyetem Idegtudományi Centrum és Szentágotthai János Kutatóközpont PhD és TDK konferencia 2015*; Pécs, Magyarország. (Előadás, absztrakt)
13. OLÁH V, TRUNK A (2014). Magas translációs hatékonyságú kondicionált reakcióidő feladat fejlesztése és validálása főemlős modellen. *Pécsi Tudományegyetem Idegtudományi Centrum és Szentágotthai János Kutatóközpont PhD és TDK konferencia 2014*; Pécs, Magyarország. (Előadás, absztrakt)

12.4. Egyéb témában megjelent konferencia előadások és absztraktok

1. KNAKKER B, OLÁH V, PÁL V, KIEFER E, HERNÁDI I (2019). Visual short term memory for object–location associations in macaques and humans. *16th Annual Conference of the Hungarian Neuroscience Society*; Debrecen, Hungary. (Poster presentation, abstract)
2. KNAKKER B, OLÁH V, KIEFER E, HERNÁDI I (2019). Statisztikai módszerek érzékenységének optimalizálása főemlős preklinikai kognitív farmakológiai vizsgálatokra. *Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MFT) III. Gyógyszer Innovációs Kongresszusa*; Gárdony, Magyarország. (Poszter előadás, absztrakt)

3. PÁL V, TÓTH B, TRUNK A, **OLÁH V**, KNAKKER B, KIEFER E, HERNÁDI I (2018). A koffein teljesítményfokozó hatásának vizsgálata késleltetett mintafelismerési feladatban fiatal felnőtteken. *Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MFT) Gyógyszer Innováció 2018 Konferenciája*; Velence, Magyarország. (Poszter előadás, absztrakt)
4. PÁL V, TÓTH B, **OLÁH V**, TRUNK A, HERNÁDI I (2017). Effects of caffeine in a delayed matching working memory task in healthy human volunteers. *FENS Regional Meeting 2017*; Pécs, Hungary. (Poster presentation, abstract)
5. KNAKKER B, **OLÁH V**, LÉVAY G, LENDVAI B, HERNÁDI I (2018). Vizuális munkamemória-kapacitás meghatározása Paired Associates Learning paradigmában főemlősökben: translációs perspektívák. *Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MFT) Gyógyszer Innováció 2018 Konferenciája*; Velence, Magyarország. (Poszter előadás, absztrakt)
6. PODÁNYI D, TRUNK A, PÁL V, **OLÁH V**, HERNÁDI I (2017). Neurocognitive correlates of spatial visual attention in the human dot-probe paradigm. *FENS Regional Meeting 2017*; Pécs, Hungary. (Poster presentation, abstract)
7. PÁL V, TÓTH B, TRUNK A, **OLÁH V**, HERNÁDI I (2017). Koffein hatásának vizsgálata munkamemória-feladatban fiatal felnőttekben. *A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság Gyógyszerinnovációs kongresszusa 2017*; Velence, Magyarország. (Poszter előadás, absztrakt)
8. PODÁNYI D, TRUNK A, **OLÁH V**, HERNÁDI I (2017). A térbeli vizuális figyelem vizsgálata humán dot probe paradigmában. *A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság Gyógyszerinnovációs kongresszusa 2017*; Velence, Magyarország. (Poszter előadás, absztrakt)
9. TRUNK A, **OLÁH V**, STEFANICS G, HERNÁDI I (2016). Investigation of resting state alpha-band oscillatory brain activity on a nonhuman primate model of schizophrenia. *Society for Neuroscience 2016*; San Diego, USA. (Poster presentation, abstract)
10. INKELLER J, GÖDRI Z, **OLÁH V**, TRUNK A, HERNÁDI I (2016). Validation of a novel experimental paradigm for testing homeostatic and hedonic components of operant food intake in nonhuman primates. *IBRO Workshop Budapest 2016*; Budapest, Magyarország. (Poster presentation, abstract)
11. TRUNK A, **OLÁH V**, STEFANICS G, HERNÁDI I (2016). Investigation of resting state oscillatory brain activity on a nonhuman primate model of schizophrenia. *IBRO Workshop Budapest 2016*; Budapest, Magyarország. (Poster presentation, abstract)
12. TRUNK A, **OLÁH V**, STEFANICS G, HERNÁDI I (2016). Investigation of resting state alpha-band oscillatory brain activity on a nonhuman primate model of schizophrenia. *10th FENS Forum of Neuroscience*; Copenhagen, Denmark. (Poster presentation, abstract)
13. INKELLER J, GÖDRI Z, **OLÁH V**, TRUNK A, HERNÁDI I (2016). Development of a novel experimental paradigm for testing homeostatic and hedonic components of operant food intake in nonhuman primates. *10th FENS Forum of Neuroscience*; Copenhagen, Denmark. (Poster presentation, abstract)
14. INKELLER J, GÖDRI Z, **OLÁH V**, TRUNK A, HERNÁDI I (2016). Magatartás-farmakológiai táplálékpreferencia vizsgálata operáns táplálékfelvételi tesztben főemlős modellen. *Magyar Farmakológiai, Anatómus, Mikrocirkulációs És Élettani Társaságok Közös Tudományos Konferenciája 2016*; Pécs, Magyarország. (Poszter előadás, absztrakt)

15. INKELLER J, **OLÁH V**, TRUNK A, HERNÁDI I (2015). Homeosztatis és hedonikus hatások magatartás–farmakológiai vizsgálata operáns táplálékfelvételi tesztben főemlős modellen. *A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság Experimentális Farmakológiai Szekciójának IX. Szimpóziuma*; Velence, Magyarország. (Poszter előadás, absztrakt)
16. TRUNK A, **OLÁH V**, INKELLER J, HERNÁDI I (2015). Automatikus auditoros figyelmi diszkrimináció vizsgálata főemlős skizofrénia modellen EEG technikával. *A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság Experimentális Farmakológiai Szekciójának IX. Szimpóziuma*; Velence, Magyarország. (Poszter előadás, absztrakt)

MTMT közlemény és idéző összefoglaló táblázat

2022.06.20

MTMT közlemény és idéző összefoglaló táblázat				
Oláh Vilmos adatai (2022.06.20)				
Közlemény típusok	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összes	Részletezve	Független	Összes
Tudományos közlemények	Összes	Részletezve	Független	Összes
I. Tudományos folyóiratcikk	<u>3</u>	---	---	---
külföldi kiadású szakfolyóiratban idegen nyelven	---	<u>3</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
külföldi kiadású szakfolyóiratban magyar nyelven	---	0	0	0
hazai kiadású szakfolyóiratban idegen nyelven	---	0	0	0
hazai kiadású szakfolyóiratban magyar nyelven	---	0	0	0
II. Könyvek	0	---	---	---
a) Könyv, szerzőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
b) Könyv, szerkesztőként ²	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény folyóiratban vagy konferenciakötetben	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
Közlemények összesen (I.-IV.)	<u>3</u>	---	<u>2</u>	<u>3</u>

Absztrakt³	<u>5</u>	---	0	0
Kutatási adat	0		0	0
További tudományos művek⁴	<u>28</u>	---	0	0
Összes tudományos közlemény	<u>36</u>	---	<u>2</u>	<u>3</u>
Hirsch index⁵				
	<u>1</u>	---	---	---
Oktatási művek	0	---	---	---
Felsőoktatási művek	0	---	---	---
Felsőoktatási tankönyv idegen nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv része idegen nyelven	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv része magyar nyelven	---	0	0	0
Oktatási anyag	0	---	0	0
Olthalmi formák	0	---	0	0
Alkotás	0	---	0	0
Ismeretterjesztő művek	0	---	---	---
Folyóiratcikk		0	0	0
Könyvek	---	0	0	0
További ismeretterjesztő művek	---	0	0	0
Közérdekű vagy nem besorolt művek⁶	0	---	0	0
További közlemények⁷	0		0	0
Egyéb szerzőség⁸	0	---	0	0
Idézők szerkesztett művekre	---	---	0	0
Idézők disszertációban, egyéb típusban	---	---	<u>1</u>	<u>1</u>
Összes közlemény és összes idézőik	<u>36</u>	---	<u>3</u>	<u>4</u>