

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Biológiai és Sportbiológiai Doktori Iskola

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

PhD értekezés tézisei

Oláh Vilmos József

Témavezető:

Dr. Hernádi István

habilitált egyetemi docens

PÉCS, 2022

BEVEZETÉS

A figyelemi és memória funkcióknak meghatározó szerepük van a környezetből érkező ingerek optimális feldolgozásában. A figyelmi funkciók az adott időben történő események feldolgozásában, valamint a még meg nem történt események előre jelzésében egyaránt kiemelt jelentőséggel bírnak. 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 környezet ingereire adott megfelelő válaszokat a munkamemória optimális működése biztosítja. 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 mtai. 1960).

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. Neurokognitív zavarok (pl.: Alzheimer kór) esetén a kolinerg rendszert érintő deficitek negatívan befolyásolják a figyelmi és memória funkciókat (Blokland 1995; Everitt és Robbins 1997; White és Ruske 2002). Az Alzheimer kór tüneteinek enyhítésére a széles körben elterjedt acetilkolin észteráz enzim blokkoló donepezil alkalmazták (Hampel és mtai. 2018).

A jelenleg használatban lévő hatóanyagok hatásainak pontosabb megismeréséhez és az új gyógyszerjelölt vegyületek hatékonyságának teszteléséhez elengedhetetlen magatartásfarmakológiai állatkísérletes vizsgálatok elvégzése. Főemlősökön a figyelmi funkciókat a pszichomotoros vigilancia teszttel (PVT), a munkamemóriát pedig a késletetett minta-felismerési teszttel (DMTS) vizsgálhatjuk. A muszkarinos acetilkolin receptor antagonistá szkopolamin alkalmazása lehetőséget biztosít a neurokognitív zavarok időszakos farmakológiai modellezésére. Irodalmi adatok alapján a szkopolamin alkalmazásával az Alzheimer kór tüneteire hasonló hatásokat válthatunk ki, vagyis a szkopolamin időszakosan rontja a figyelmi funkciókat (Klinkenberg és Blokland 2010) és a munkamemóriát (Taffe és mtai. 1999). Ez lehetőséget biztosít, hogy állatkísérletes körülmények között a kognitív teljesítmény javítását célzó hatóanyagokat a szkopolamin teljesítményrontó hatásával szemben vizsgáljunk. Az ilyen vizsgálatok eredményei nem csupán a neurokognitív tünetek

állatkísérletes modellezésében bírnak jelentőséggel, hanem hozzájárulhatnak a kolinerg rendszerhez köthető figyelmi és memória folyamatok sejtszintű mechanizmusainak pontosabb megértéséhez is.

CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk célja a figyelem és a munkamemória alapjelenségeinek vizsgálata volt preklinikai transzlációs magatartásfarmakológiai környezetben rhesus majmok bevonásával.

A vizsgálatokat az alábbi konkrét célkitűzések mentén végeztük:

- I.** Az expektancia és a várakozási idő reakcióidőre gyakorolt hatásainak meghatározása, főemlős modellen, egyszerű fenntartott figyelmi feladatban (módosított PVT). A kolinerg rendszer szerepének vizsgálata az elvárt stimulushoz kötött expektanciában, kísérletes figyelmi szituációban.
 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 (az expektanciának) a felfüggesztésével?
 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 munkamemória időbeli megtartására, főemlősökben, késleltetett minta-felismerési (DMTS) feladatban.
 1. Az antikolinerg hatások és a munkamemória interakciójának vizsgálata, szkopolamin–amnézia modellen: a szkopolamin–kezelés hatására milyen késleltetési tartományban csökken a memória–teljesítmény?
 2. Az ACh enzim inhibitor donepezil hatásának vizsgálata a szkopolamin által károsított munkamemóriára: a donepezil kezelés alkalmas-e a szkopolamin kezelés késleltetés–függő, memória–teljesítmény csökkentő hatásainak ellensúlyozására?

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Kísérleti állatok

Kísérleteinkhez fiatal felnőtt hím rhesus makákókat (*Macaca mulatta*) használtunk a PVT esetében $n=5$, a DMTS vizsgálat esetében pedig $n=6$ kezdeti elemszámmal. 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 (BA02/2000–11/2012).

Magatartási paradigmák

A figyelmi funkciók mérésére jól alkalmazható, reakcióidő (reaction time, RT) alapú tesztek használhatók, amiknek alapja egy inger megjelenésére történő minél gyorsabb reagálás. A figyelmi funkciók vizsgálatára saját fejlesztésű, módosított PVT feladatot állítottunk össze, amellyel a kolinerg farmakológiai kezelések időbeli orientációra gyakorolt hatását kívántuk vizsgálni. Az állatoknak kísérleti ülésenként 405 próbát kellett elvégezni. Minden kísérleti próba egy rövid hangjelzés lejátszásával kezdődött, ami jelezte az állatok számára, hogy meg kell fogni egy 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. Ha az állat megérintette a gombot, akkor 0,3 másodperc elteltével egy figyelmeztető inger jelent meg a képernyő közepén. A figyelmeztető inger 1,1-9,9 másodperc közötti időtartományban volt látható. Ha az idő letelt a figyelmeztető inger helyét a célinger vette át amire az állatnak a gomb elengedésével kellett reagálni (reakcióidő). Ha az állatok a gomb elengedésével teljesítették a próbát édes ízű folyadékot kaptak jutalmul.

A kolinerg farmakológiai kezelések munkamemóriára gyakorolt hatását, DMTS feladat felhasználásával vizsgáltuk. Minden kísérleti ülés összesen 120 próbát tartalmazott. 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 stimulust, a próba sikertelennek bizonyult és jutalmazás nélkül véget ért. Ha az állat megérintette a képernyőn lévő stimulust, akkor a bemutatott stimulus eltűnt a képernyőről és egy késleltetési szakasz következett. A késleltetési szakaszban

a képernyőn nem jelent meg stimulus (üres képernyő). A kísérleti ülések alkalmával három eltérő hosszúságú késleltetési kategóriát alkalmaztunk: rövid késleltetés (1,0–1,9 másodperc), közepes késleltetés (15–33 másodperc), és hosszú késleltetés (40–76 másodperc). 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 stimulussal (célstimulus), míg három attól eltérő (zavaró stimulus) volt. Az állatnak a bemutató fázisban látott cél stimulust kellett kiválasztani és megérinteni. Ha az állat jól választott azonnal jutalomban részesült.

Kísérleti protokoll és kezelések

Kísérleteinket placebo kontrollált, kiegyenlített elrendezésű és ismételt kezeléssel kísérleti protokoll szerint végeztük. A kezeléseket intramuszkuláris injekció formájában alkalmaztuk a kísérleti ülést megelőzően. A kolinerg deficitiek időszakos előidézéséhez muszkarinos ACh receptor antagonistául szkopolamint használtunk. A figyelmi és memóriefunkciók szkopolamin kezelés következtében csökkent teljesítményének ellensúlyozására ACh észteráz enzim blokkoló donepezilt alkalmaztunk.

Statisztikai elemzés

A PVT feladat eredményeinek értékelésénél a várakozási idő hatásának vizsgálatához lineáris vegyes modellt és a reakcióidő eloszlás shift függvény analízisét alkalmaztuk. Elemeztük az állatok teljesítményét, a korai és a kései válaszok számát és a reakcióidőt.

A DMTS feladat esetében a helyes válaszok arányát, vagyis a teljesítményt, valamint a célstimulus megjelenése és a válasz között eltelt átlagos reakcióidőt elemeztük ismételt méréses varianciaanalízissel (rANOVA).

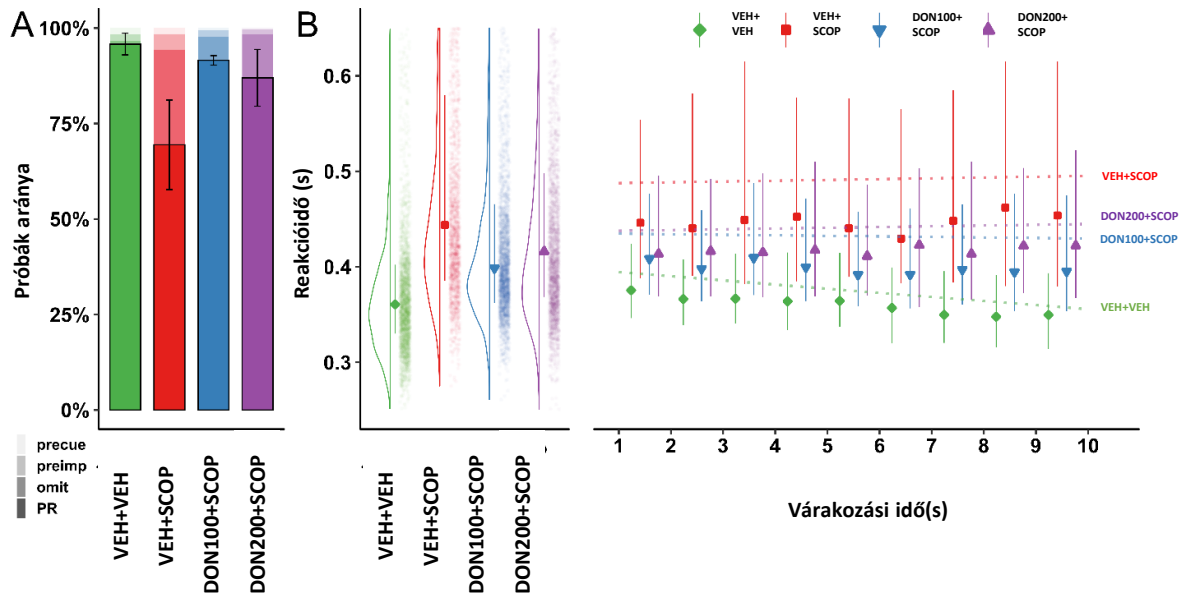
EREDMÉNYEK

Kolinerg ágensek figyelemre gyakorolt hatásainak vizsgálata PVT feladatban

Kimutattuk, hogy a PVT feladatban a kontroll kezelés esetében a hosszú várakozási idő szignifikánsan gyorsította a reakcióidőt ($t_{34,7}= 3,31$, $p=0,0022$), azonban nem volt szignifikáns hatása a teljesítményre ($F_{8,24}=1,59$, $p=0,18$, $\eta_p^2=0,35$).

A kezelések hatásának elemzése marginálisan szignifikáns kezelés főhatást mutatott a teljesítményre ($F_{3,9}=3,28$, $p=0,073$, $\eta_p^2=0,52$). Legjelentősebb hatása a szkopolamin kezelésnek volt, ami a kontrollhoz képest szignifikánsan csökkentette a teljesítményt ($p=0,017$; 1. ábra A). Az alkalmazott 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -os dózisú donepezil kezelés szignifikánsan ellensúlyozta a szkopolamin által kiváltott teljesítmény csökkenést ($p=0,037$). Az eredmények alapján az alkalmazott farmakológiai kezelések egyértelműen modulálják a reakcióidő függését a várakozási idő hosszától (kezelés \times várakozási idő: $F_{3,26,6}=3,29$; $p=0,036$), tehát a szkopolamin kezelés megszüntette a várakozási idő hatását a reakcióidőre, amit a donepezil kezelés nem tudott ellensúlyozni (1. ábra B).

A shift függvény analízis alapján a szkopolamin kezelés hatására az egész reakcióidő eloszlás tekintetében lassult a reakcióidő a kontrollhoz képest, a donepezil kezelés pedig szignifikánsan javította a szkopolamin miatt lelassult reakcióidőt. Továbbá a kontroll kezelésben a hosszabb várakozási idő gyorsabb reakcióidőt eredményezett, különösen a gyorsabb decilisek esetében. A szkopolamin kezelés az egész eloszlásban megszüntette a reakcióidő függését a várakozási időtől. Az alkalmazott donepezil dózisok nem voltak hatékonyak a szkopolamin által megszüntetett expektancia hatás visszaállításában, tehát nem állították vissza a reakcióidő várakozási időtől való függését.



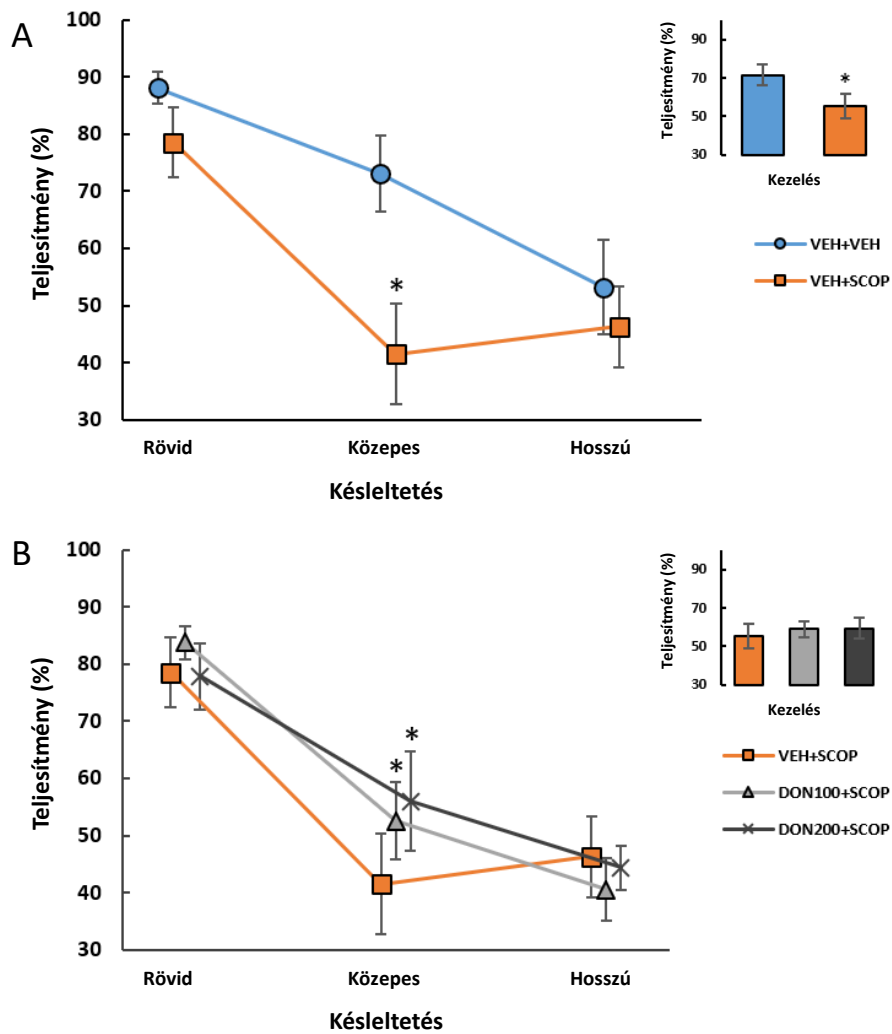
1. ábra: (A) A szkopolamin rontja, a donepezil pedig részben helyreállítja az átlagos teljesítményt. Az átlátszatlan, fekete kerettel ellátott oszlopok jelölik a csoport átlagot (performance rate, PR), a hibasáv az átlaghoz tartozó sztenderd hibát (s.e.m) mutatja. (B) A szkopolamin rontja a donepezil pedig részben helyreállítja az átlagos reakcióidőt, azonban a szkopolamin által megszüntetett expektanciát a donepezil nem képes helyreállítani. Bal oldalon a reakcióidők eloszlása látható mind a négy kezelési kombinációban. A középen látható adatjelölő mutatja a mediánok csoportátlagát, a hibasávok 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 hibasávját 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.

Kolinerg ágensek munkamemóriára gyakorolt hatásainak vizsgálata késleltetett minta-felismerési feladatban

Kimutattuk, hogy a DMTS feladat esetében, kontroll körülmények között az állatok teljesítménye a késleltetési idő hosszának növekedésével párhuzamosan folyamatosan romlik. A kontroll kezelés esetében a késleltetési idő hatásának rANOVA analízise szignifikáns főhatást mutatott a teljesítményre ($F_{2,10}=16,842$; $p<0,001$; $\eta_p^2=0,77$).

A szkopolamin kezelés hatására a teljesítmény szignifikánsan csökkent a kontroll kezeléshez képest ($F_{1,5}=18,133$; $p=0,008$; $\eta_p^2=0,78$). 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 közepes késleltetési időben a szkopolamin hatására teljesítmény lecsökkent a hosszú késleltetési időben tapasztalható szintre (RÖVID vs. KÖZEPES $p<0,001$), ahonnan további csökkenést nem mutatott (KÖZEPES vs. HOSSZÚ $p=0,438$). A szkopolaminnal szemben alkalmazott donepezil kezelés hatására szignifikáns interakció igazolódott a kezelés és a késleltetési idő között ($F_{4,20}=2,985$; $p=0,044$; $\eta_p^2=0,37$; 2. ábra A). A donepezil kezelés esetében a kontroll kezeléshez hasonlóan alakult a teljesítmény, vagyis a késleltetési idő növekedésével párhuzamosan folyamatosan csökkenő teljesítmény volt kimutatható. Ennek oka, hogy a közepes késleltetési tartományban a donepezil szignifikánsan javította a teljesítményt a szkopolaminhoz képest (kis dózisú donepezil: $p=0,025$; nagy dózisú donepezil: $p=0,005$; 2. ábra B).

A reakcióidő tekintetében az rANOVA nem mutatott ki szignifikáns különbséget a szkopolamin és a kontroll kezelés között ($F_{1,5}=3,681$; $p=0,113$; $\eta_p^2=0,42$). 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 donepezil kezelés a szkopolaminhoz képest nem gyakorolt 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 reakcióidő tekintetében a kezelés és a késleltetés közötti interakció nem igazolódott sem a kontroll és a szkopolamin összehasonlításában ($F_{2,10}=0,22$; $p=0,804$; $\eta_p^2=0,04$), sem pedig szkopolamin és a donepezil összehasonlítása esetén ($F_{4,20}=1,079$; $p=0,393$; $\eta_p^2=0,18$).



2. **ábra:** (A) A szkopolamin rontja a teljesítményt, (B) míg a szkopolaminnal szemben alkalmazott donepezil javítja a teljesítményt a közepes késleltetési kategóriában. A hibasávok az átlag sztenderd hibáját (s.e.m.) mutatják. Csillaggal (*) a vehikulumhoz képest kimutatott szignifikáns kezelési hatást ($p < 0,05$) jelezzük az adott a késleltetési kategórián (Rövid, Közepes, Hosszú) belül.

DISZKUSSZIÓ

A várakozási idő hatását már korábban leírták főemlősökben (Sharma és mtsai. 2015), de a kolinerg neurotranszmisszió modulációjának hatása a várakozási idő által kiváltott reakcióidő változásokra még nem tisztázott. Saját vizsgálatainkban a szkopolamin kezelés teljesen megszüntette az FP reakcióidőre gyakorolt gyorsító hatását. A szkopolamin expektanciát csökkentő hatásának egyik lehetséges magyarázata az, hogy a szkopolamin gátolhatja a várakozási idő által kiváltott prefrontális kérgi kolinerg aktivációt, ami az inger detektálásban kulcsfontosságú (Parikh és mtsai. 2007). 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.

A DMTS tesztben kapott 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 (késleltetési időtől 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. 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. Eredményeink arra utalnak, hogy vizsgálatainkban a WM időbeli fenntartásának szkopolaminnal és a vele szemben alkalmazott donepezil kezelésekkkel előidézett modulációja valószínűleg a memória hálózatokban az mACh receptorokhoz kötött, tartós, stimulus-kódoló mechanizmusok átmeneti leromlásából és részleges helyreállításából adódhatott.

ÖSSZEFOGLALÁS

Célkitűzéseink alapján a legfontosabb eredményeinket az alábbi tézisekben összegezzük:

I. A PVT feladatban kapott főbb 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 PVT paradigmával kimutatható az expektancia reakcióidőre gyakorolt hatása.
2. A 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.

II. A DMTS feladatban kapott főbb eredményeink:

1. Az irodalmi adatokkal összhangban igazoltuk, hogy a késleltetés időtartamának (1–76 másodperc) növekedésével párhuzamosan, folyamatosan csökken a munkamemóriában tárolt elemek megtartásának képessége, késleltetett minta–felismerési feladatban (DMTS), főemlős modellen. Ezzel alátámasztottuk, hogy az általunk 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 közepes (15–33 másodperces) késleltetési tartományban, ami a munkamemóriában tárolt információ normális degradációjának felgyorsulására utal.
3. Továbbá kimutattuk, hogy az alkalmazott donepezil kezelés, a közepes 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.

IRODALOMJEGYZÉK

- 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.
- Blokland, A. 1995. "Acetylcholine: A Neurotransmitter for Learning and Memory?" *Brain Research Reviews* 21(3):285–300.
- 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.
- Drachman, D. A. 1974. "Human Memory and the Cholinergic System." *Archives of Neurology* 30(2):113.
- Everitt, B. J., and T. W. Robbins. 1997. "CENTRAL CHOLINERGIC SYSTEMS AND COGNITION." *Annual Review of Psychology* 48(1):649–84.
- 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.
- 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.
- Lawrence, A. D., and B. J. Sahakian. 1995. "Alzheimer Disease, Attention, and the Cholinergic System." *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 9:37–49.
- Miller, G. A., E. Galanter, and K. H. Pribram. 1960. *Plans and the Structure of Behavior*. New York: Henry Holt and Co.
- Nobre, A. C., and F. van Ede. 2018. "Anticipated Moments: Temporal Structure in Attention." *Nature Reviews Neuroscience* 19(1):34–48.
- Parikh, V., R. Kozak, V. Martinez, and M. Sarter. 2007. "Prefrontal Acetylcholine Release Controls Cue Detection on Multiple Timescales." *Neuron* 56(1):141–54.
- 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.
- 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.
- 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.
- White, K. G., and A. C. Ruske. 2002b. "Memory Deficits in Alzheimer's Disease: The Encoding Hypothesis and Cholinergic Function." *Psychonomic Bulletin & Review* 9(3):426–37.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

Az értekezés témakörében megjelent publikációk

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**

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**

Egyéb témában megjelent publikációk

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**

Az értekezés témakörében megjelent konferencia előadások és absztraktok

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

OLÁH V, TRUNK A, KIEFER E, HERNÁDI I (2016). A reakcióidőt befolyásoló tényezők vizsgálata CANTAB rendszeren készített minta–felismerési feladatban emberben és főemlősben. *Magyar Farmakológiai, Anatómus, Mikrocirkulációs És Élettani Társaságok Közös Tudományos Konferenciája 2016*; Pécs, Magyarország. (Poszter előadás, absztrakt)

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)

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)

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)

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)

Egyéb témában megjelent konferencia előadások és absztraktok

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)

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)

PÁL V, TÓTH B, TRUNK A, **OLÁH V**, KNAKKER B, KIEFER E, HERNÁDI I (2018). A koffein teljesítményfokozó hatásának vizsgálata készített mintafelismerési feladatban fiatal felnőtteken. *Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság (MFT) Gyógyszer Innováció 2018 Konferenciája*; Velence, Magyarország. (Poszter előadás, absztrakt)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

Összesített impakt faktor (IF): 10,524
Független idézetek száma: 3