

A kutya, mint a neglekt szindróma modellje. Viselkedéses és pszichofiziológiai párhuzamok

A kutya több human pszichiátriai rendellenesség kiváló modellállata, mivel számos viselkedéses tünetet mutat természetes körülmények között. Jelen kutatási projekt a családi kutyát, mint modellállatot tanulmányozta a vizuális neglekt (illetve annak szub-klinikai formája, a pseudo-neglekt) vizsgálatában. Ezen téri-vizuális deficit során az érintett páciensek nem vagy csak korlátozottan képesek a tér egyik felébe irányítani a figyelmüket. A humán neglekt szindrómával némiképp párhuzamot mutató ún. oldalpreferencia jelensége gyakran fordul elő kutyák képességeit mérő kognitív kísérletek esetében. Ezen alanyok a kísérleti ingerektől függetlenül a teszt összes próbájában egy adott oldalt választanak. Irodalmi adatok és saját korábbi tapasztalatok alapján feltételeztük, hogy az oldalpreferencia azon formája, amely időben konzisztens, és teszhelyzetek között repetábilis, párhuzamba állítható a humán neglekt szindróma enyhébb formáival.

A projekt során két fő kutatási irányvonalat követtünk: (1) vizsgáltuk a kutyák oldalpreferencia viselkedését különböző kétutas választási teszhelyzetekben; és (2) alvás alatti EEG (poliszomnográfia) módszer alkalmazva non-invazív adatokat gyűjtöttünk kutyák agyi lateralizációjáról. A beszámolási időszakban összesen 32 peer reviewed közlemény született, amelyben az NKFIH támogatóként került feltüntetésre. Ezen tudományos közlemények között több olyan is található, amely az eredeti kutatási tervben nem szerepelt, és csak részben / közvetetten kapcsolódik a projekt fő témájához. Ennek oka, hogy a COVID alatti adatfelvételi tilalom miatt kénytelenek voltunk olyan kutatásokkal (is) foglalkozni, amelyek a meglévő adatokon alapultak (pl. meta-elemzés); ezen kutatások elsősorban a lateralizáció vizsgálata során alkalmazott alvás EEG-hez kapcsolódó módszertani kérdéseket jártak körül.

Kutyák oldalpreferencia viselkedése kétutas választási teszhelyzetekben

Jelen projekt célja volt megvizsgálni, hogy a humán klinikumból ismert vizuális neglekt szindróma modelljének is alkalmas-e a kutya. Fő viselkedéses vizsgálatunk során (Bolló et al., 2023) olyan családi kutyákat (N=29) teszteltünk, akikről ismert volt, hogy más korábbi kognitív tesztekben oldalpreferenciát mutattak, azaz nem az adott vizsgálatban szereplő ingerekre (pl. jutalom látható helye vagy mutató) támaszkodtak a választás során, hanem konzisztensen egy adott oldalt (bal/jobb) választottak. Az alanyok jelentős része (N=24) jelen teszt sorozatban is mutatott 100%-os oldalpreferenciát legalább a kondíciók egyikében. A kutyák 78%-a esetében megmaradt az oldalpreferencia a tesztelrendezés 90°-kal történő elforgatását követően is. Továbbá az alanyok 68%-a esetében változott az oldalpreferencia közeli versus távoli rejtekhelyek esetén. Nem találtunk azonban populáció szintű jobb/bal oldali preferenciát. Mindezek alapján arra következtettünk, hogy kutyák esetében, hasonlóan a humán neglekt szindrómához, egocentrikus szerveződésű az oldalpreferencia, továbbá szintén disszociál a közeli és távoli tér között; azonban az embereknél megfigyelttel szemben nem mutat populáció szintű oldalpreferenciát.

Egy másik kétutas választási tesztben N=39 családi kutyán egy az oldalpreferencia jellemzésére alkalmas kísérleti protokollt dolgoztunk ki („normál” családi kutyák bevonásával), amelyben azonban jutalomfalat helyett / mellett szociális jutalmat (a gazda arca) alkalmaztunk (H. Bolló et al., 2021). A vizsgálat kimutatta, hogy (korábbi, kutyák jutalomérzékenységét vizsgáló

kutatásokkal összhangban) nagy egyéni variancia jellemzi az alanyokat, azonban csoportszinten megfigyelhető volt a gazda arcának preferenciája (egy szociálisan semleges / irreleváns ingerrel szemben), így a tesztprotokoll alkalmas kutyák vizsgálatára. Ennek fontos szerepe lehet oldalpreferenciás kutyák tréningezése esetében, amennyiben a cél a figyelmen kívül hagyott oldal tanítása.

Egy másik vizsgálat (Kis et al., 2024) során a kísérletvezető maszkviselésének hatását teszteltük (egy olyan időszakban, amikor a központi járványügyi protokoll lehetővé tette a maszk nélküli tesztelést is). A maszkviselés egy új helyzet elé állította a viselkedéskutatókat, és bár emberek esetén számos tanulmány jelent meg a közelmúltban ennek a kommunikációra és a viselkedésre gyakorolt hatásairól, nem állt rendelkezésre információ arról, hogy a kutyákat mennyire befolyásolja többek között az általunk is vizsgált két-utas választási helyzetben. Ez a kutatás egy TDK munka keretein belül zajlott (amely a BME Kognitív tudományi szekcióban Jutalom-ban részesült, és továbbjutott az OTDK-ra). A vizsgálat több standard teszthelyzetet, többek között kétutas választási helyzeteket is (mutatáskövetés és érzelemfelismerés) hasonlított össze aszerint, hogy a kísérletvezető viselt-e maszkot közben. Az eredmények szerint nem mutatható ki különbség a kutyák főbb viselkedési paramétereiben (egyedül a „fenyegető megközelítés” helyzetben találtunk eltérést). Bár ez pusztán az első ilyen jellegű vizsgálat, és kérdéses, hogy mennyire általánosítható más teszthelyzetekre, ezen eredményekre alapozva folytathattuk az adatfelvételt a projekt során tervezett vizsgálatokkal.

Egy kétutas választási helyzetben (mennyiség alapján történő diszkriminációra épülő ételpreferencia teszt) is vizsgáltuk a kutyák viselkedését (Kis et al., 2022). Ebben a tesztben korábbi adatok alapján a kutyák nagy százaléka mutat oldalpreferenciát. A teszt során a kutyák az „alap” próbák során különböző mennyiségű (1 vs. 6 szem) jutalomfalat közül választanak. Ezt követően a „humán befolyás” próbák során ugyanezt a választást megelőzően a humán kísérletvezető kifejezi preferenciáját a kisebb mennyiségű jutalom irányába. Jelen vizsgálat során kimutattuk mind a teszthelyzetben adott szociális jelek (pl. kísérletvezető felveszi-e a szemkontaktust az alannal a „humán befolyás” próbák alatt), mind a kísérletet megelőző szociális ingerek (gazda „előkezelése” simogatással, kutyára irányult beszéddel, stb) hatását.

Egy másik szintén két-utas viselkedési vizsgálatban kutyák (N=35) különböző (vizuális és nyelvi) kommunikációs ingerekre adott válaszát teszteltük (Langner et al., 2023). Eredményeink szerint egy kétutas választási helyzetben a kutyák képesek a számukra nem látható beszélő hangiránya alapján választani, azonban a választás sikerességét befolyásolja a beszélő személye (gazda versus kísérletvezető), illetve a hanginger milyensége (szociálisan releváns intonáció és tartalom).

Szintén a viselkedéses teszthelyzetekhez kapcsolódóan elvégeztünk egy módszertani vizsgálatot (Kis et al., 2023). Ennek során a kutyák esetén gyakran alkalmazott kétutas választási helyzettel összevetve célunkul tűztük ki egy kutyák tesztelésére alkalmas „cancellation” teszt validálását, mely a humán neglekt vizsgálatokkal közelebbi párhuzamba állítható. Ebben a tesztben kutyáknak egy lyukacsos rácsszőnyegből kellett jutalomfalatokat kienniük, miközben feljegyeztük, hogy a rendelkezésre álló tér jobb / bal oldalára vagy középre esik a választásuk. A tesztet szintén elvégeztük egészséges felnőtt emberekkel, akik ugyanebből a rácsszőnyegből vettek ki céltárgyakat. A humán alanyok emellett validált papír-ceruza teszteket is elvégeztek. A tesztek leíró eredményeiből egy MSc szakdolgozat is született (Radics Eszter, BME).

Non-invazív poliszomnográfias mérések kutyákon az agyi lateralizáció vizsgálatának céljából

A projekt fontos része az agyi lateralizáció vizsgálata. Ezen megközelítés a kutatócsoportunk által fejlesztett alvási EEG (poliszomnográfia, PSG) módszerre alapoz. A projekt időtartama alatt publikáltunk a témában egy review cikket (Bódizs et al., 2020), amelyben összefoglaljuk, hogy mit lehet tudni a kutya alvásáról, különös tekintettel a humán vizsgálatokhoz hasonlítva, és kiemeljük, hogy ezen eredmények milyen transzlációs relevanciával bírnak. Mivel a módszer újnak mondható, így a lateralizációs vizsgálatokat megelőzően, illetve azzal párhuzamosan több módszertani jellegű kérdést is meg kellett válaszolnunk.

Kutya poliszomnográfiahoz kapcsolódó módszertani vizsgálatok

Az első kérdésünk a poliszomnográfias adatok hypnogram pontozásának megbízhatóságához kapcsolódott. Korábbi felvételeken elvégeztünk egy mélyreható elemzés-módszertani vizsgálatot (Gergely et al., 2020), amely során azt a kérdést jártuk körül, hogy a kódolók közötti egyezést milyen tényezők befolyásolják, és miként lehet az alvásvizsgálataink során a legmagasabb megbízhatóságú alvás makrostruktúra adatokat kapni. A kutyák poliszomnográfias felvételeinek pontozásáról megállapítottuk, hogy a manuális alvásfázis detekció megbízható, de több körülmény is befolyásolja (pl. a felvétel során használt elektródák száma és a pontozó személy tapasztalata), illetve leírtunk egy automatikus detekciós algoritmust, amely a jövőben segítheti a pontozást.

Mivel az alvás alatti agyi lateralizáció vizsgálata során több egymást követő mérés során vettünk fel adatot, így ezt megelőzően fontos volt információt szereznünk arról, hogy a mérési helyzethez történő adaptáció hogyan befolyásolja az alvásmintázatot. Azt találtuk (Reicher et al., 2020), hogy családi kutyákra (N=24) az emberekhez hasonló módon jellemző az ún. első-éjszaka hatás, bár az alvásalkalmak közötti konkrét változások terén eltérések vannak. Adatsorunkban főként az első versus harmadik alkalom között találtunk különbségeket (az alvás hosszában, az elalvás után ébren töltött időben, és az elalvási latenciában), az első és második alkalom között a várttal szemben csak minimális különbség jelentkezett. Szintén befolyásolta az adaptációs folyamatot, hogy a résztvevő alanyok mennyire voltak hozzászokva, hogy idegen helyen aludjanak: azon kutyák, akik csak ritkán vagy soha nem aludtak idegen helyen sokkal erőteljesebb első-éjszaka hatást mutattak. A vizsgálat jelentősége, hogy az agyi lateralizáció kutatása során fontos korrigálnunk az egymás utáni alvási alkalmak közötti adaptációs hatásokból eredő alvás makrostruktúra különbségekre.

Ezzel párhuzamosan egy nagy elemszámú (N=91) mintán tanulmányoztuk az egyedfejlődés hatását az alvási EEG-re (Reicher et al., 2021a). Ennek elméleti és gyakorlati jelentősége, hogy jelen projekt (a kutya-kogníció kutatás területén bevett módon) 1 év feletti kutyákkal dolgozik, mivel az általános konszenzus szerint ők tekinthetők felnőttnek. Azonban míg viselkedési vizsgálatok esetében ismeretes valamennyi adat a kutyák egyedfejlődéséről, az alvási EEG-t érintő változásokról jóval kevesebb információ áll(t) rendelkezésünkre. A vizsgálatunk során számos összefüggést találtunk a 2-30 hónap közötti életkor és különböző EEG spektrum mutatók között. Ezek együttesen arra utalnak, hogy nagyjából 14 hónapos kort követően stabilizálódik a kutyák alvási EEG mintázata. Ezen információra alapozva kutatásunk során a közmegegyezésen alapuló 12 hónapos korról feljebb vittük (és visszük a jövőben) a bekerülési kritériumot.

Egy másik fontos faktor, amely hatással lehet a poliszomnográfias mérések során kinyert változókra, az a kutya-gazda kötődés. N=42 kutya-gazda páros esetében vizsgáltuk (Carreiro et al., 2022), hogy miként befolyásolja az alvás alatt mérhető spontán agytevékenységet a gazdához való kötődés. Először elvégeztünk egy kötődéstesztet (Idegen Helyzet Teszt), majd az alanyok egy különálló alkalommal egy három órás poliszomnográfias vizsgálaton vettek részt, ahol a kutya alvás struktúráját és alvás alatti EEG spektrumát monitoroztuk. Azt találtuk, hogy a magasabb kötődés pontszám több NREM-ben töltött idővel és alacsonyabb NREM alpha powerrel jár együtt. Így elmondhatjuk, hogy a kutya-gazda kötődés befolyásol olyan élettani paramétereket, melyek az agyi lateralizáció mérése szempontjából kulcsfontosságúak. A kötődéshez hasonlóan a kutyákra jellemző aktivitás-impulzivitás hatását is vizsgáltuk az alvási paraméterekkel összefüggésben (Carreiro et al., 2023). Azt találtuk, hogy a kutyák egyéni jellemző hiperaktivitása / impulzivitása összefüggést mutat alvás alatti EEG mutatókkal. Továbbá a kutyák fejformája (rövid orrú vs hosszú orrú) is jelentős hatással bír az alvási EEG spektrumra (Iotchev et al., 2023).

Egy másik vizsgálatban (Bálint et al., 2022) éber kutyák hangingerekre adott agyi aktivitását monitoroztuk. A vizsgálatban N=17 kutya vett részt, akiket kiképeztünk, hogy képesek legyenek mozdulatlanul fekvődni, így éber állapotban is izomműtermék-mentesen vizsgálhattuk az agyi válaszaikat. Eredményeink szerint a kutyák esetében is megfigyelhető ERP válasz a fajtárs (kutya) versus ember hangokra. Bár jelen vizsgálatban elsősorban az Fz és Cz elektródákra fókuszáltunk, a módszer lehetővé teszi, hogy a későbbiekben lateralizált aktivitást is vizsgáljunk.

EEG lateralizációhoz kapcsolódó eredmények

Korábban validált protokollunkat (mely 1 aktív EEG elektródát alkalmazott; Fz) kibővítettük, és újabb méréseinket 4 aktív elektródával (Fz, Cz, F7, F8) végeztük (Reicher et al., 2021b), amely lehetővé teszi a jobb/bal (F7/F8) eltérések vizsgálatát. Az agyi lateralizáció vizsgálatába egészséges családi kutyákat (N=26) vontunk be, akik három alkalommal aludtak a laboratóriumban (alkalmanként egy-egy 3-órás PSG mérés, mindenféle előzetes viselkedéses kezelés nélkül). Azt találtuk, hogy mindhárom alkalommal markánsan megjelenik lateralizáció az F7/F8 EEG spektrumban, azonban ennek mind a mértéke, mind az iránya egyénenként jelentős variabilitást mutat. Eltérés volt továbbá az adott mérésen belül az egyes alvásciklusok között is. Az első alvásalkalommal a magas frekvenciájú (14-20 Hz-es) tartományban nagyobb mértékű lateralizáció volt megfigyelhető a második alvásciklusban az elsőhöz képest. Míg a második alvásalkalommal a theta (4-8,5 Hz-es) tartományban nagyobb mértékű lateralizáció volt megfigyelhető az első alvásciklusban a másodikhoz képest. Populáció szintű lateralizációt az első alvásalkalommal találtunk: a delta (1,75-4 Hz-es) tartományban bal oldalon erősebb aktivitás volt megfigyelhető; ez a hatás a második alvásalkalomra csökkent.

Szintén részben alvási EEG módszertani újítás egy érzelmekkel és lateralizációval kapcsolatos vizsgálat (Bolló et al., 2020). Annak érdekében, hogy az alvás viselkedésre gyakorolt hatását igazolni tudjuk, kísérleti manipulációként szelektív REM illetve Non-REM megvonást hajtottunk végre családi kutyákon (N=15, within-subject design). Ezt követően egy hangvisszajátszásos paradigmában vizsgáltuk, hogy jobb illetve bal oldalra vetített különböző valenciájú (vidám / szomorú) arcképek közül melyiket milyen arányban nézik, miközben szintén vidám/szomorú hangot hallanak. Eredményeink szerint a kép-hang kongruenciától

függetlenül befolyásolta specifikusan a bal oldalra nézés idejét a Non-REM alvás hossza interakcióban a lejátszott hang valenciájával. Vizsgálatunk így a szelektív alvás megvonás első sikeres alkalmazása non-invazívan mért családi kutyák esetén. Továbbá az érzelmfeldolgozással kapcsolatos lateralizációs hipotézist is alátámasztottuk kutyák esetén. Az agyi lateralizáció vizsgálata céljából kibővített EEG protokoll előnyeit kihasználva egy másik, alvási orsókkal foglalkozó, vizsgálat során is végeztünk topografikus elemzéseket (Iotchev et al., 2019). A közlemény egy nagy adatsort (N=155 kutya) dolgoz fel, ennek egy almintája esetén rendelkezésre állt négy EEG elektróda adatsora. A tanulmányban számos életkorral és nemmel összefüggő eredményt bemutatunk, a topográfia szempontjából az anterio-posterior tengelynek (Fz, Cz) volt jelentősége, különösen a ún. gyors és lassú orsók elkülönítésében; ez előbbi kifejezettebben jelentkezett a frontális elvezetésen. Ezen vizsgálat folytatásaként / kiegészítéseként idős (7 év fölötti) kutyák ismételt EEG felvételeinek és viselkedéses tesztjeinek felhasználásával (Iotchev et al., 2020) megállapítottuk, hogy az alvási orsók bizonyos paramétereiben (a gyors- és lassú orsók frekvenciájában) bekövetkezett változások összefüggnek a tanulási képességekben mutatkozó változásokkal. Ez a vizsgálat a feltételezéseink szerint a vizuális neglekt-ben leginkább érintett idős kutyákra fókuszált. Azonban mivel az alvási orsókkal foglalkozó két cikk egyikében sem sikerült lateralizációval kapcsolatos eredményeket leírni, így ez a módszertan potenciálisan kevésbé alkalmas a téma vizsgálatára.

Az időben konzisztens viselkedéses oldalpreferenciát mutató alanyokat egy non-invazív alvási EEG mérésbe is bevontunk (N=14 alany volt elérhető a teljes mintából). Az EEG spektrum lateralizációját a viselkedéses adatokkal összevetve azt találtuk, hogy bár viselkedéses szinten igazoltuk a konzisztens és repetábilis oldalpreferenciát alanyaink esetében, az agyi lateralizációval (F7-F8 frontális elektródákon mért EEG spektrummal) nincs összefüggés. Szintén elemeztük a REM alatt mérhető szemmozgások darabszámát, abból a humán eredményből kiindulva, hogy neglektes betegek esetében a szemmozgás sűrűség is érintett, azonban kutyák esetében nem találtunk összefüggést a viselkedéses oldalpreferencia és a bal/jobbszemmozgás sűrűség között. Ezen eredményeket a(z online megrendezett) Neuronus 2020 konferencián mutattuk be, ahol kutatócsoportunk, a kézirat jelenleg előkészületben van. Egy másik kombinált viselkedéses és EEG vizsgálatunkkal az alvás alatti memóriaelőhívás (Targeted Memory Reactivation) jelenségét kívánjuk felhasználni jobb és bal irányok tanítására (Bolló et al., 2021). Célunk, hogy a kutyák vezényszavakat asszociáljanak a jobbra illetve balra elhelyezkedő céltárgyakhoz, amely vezényszavak tanulását alvás alatti előhívással segítjük. Hipotézisünk szerint így kialakítható válasz oldalpreferenciás kutyák esetében is a nem preferált oldalra.

Összegzés

Összességében elmondható, hogy a projekt során sikerült a kutyák oldalpreferencia viselkedését a hipotézisünknek megfelelően párhuzamba állítani a humán vizuális neglekt jelenséggel. Több teszthelyzetet dolgoztunk ki (mind különböző két-utas választási paradigmákat, mind a humán klinikumban bevett „cancellation” teszt analógját), amelyek alkalmasak lehetnek a jelenség további vizsgálatára. A viselkedéses eredményekkel párhuzamosan a kutyák agyi lateralizációját is vizsgáltuk, amelynek fontos szerepe van a translációs modell szempontjából. Eredményeink szerint az alvás alatti EEG lateralizáció egy

jól vizsgálható mutató, amelyet számos módszertani vizsgálattal alátámasztunk. Azonban ezen agyi lateralizáció nem mutat robosztus összefüggést a viselkedéses oldalpreferenciával.