

Magyar Tudományos Akadémia

Doktori Tanács

Doktori disszertáció tézisei

**Életkorral, élethosszal összefüggő  
viselkedési, agyi és genetikai mintázatok kutyákban**

Kubinyi Enikő

tudományos főmunkatárs

ELTE TTK Biológiai Intézet Etológia Tanszék

Budapest, 2019

## Bevezetés

Nem kevés kihívással kell szembenéznie a XXI. századi társadalmaknak, de ezek közül a népesség elöregedése az egyik legkomolyabb. Csak egyetlen példa: míg a száz év felettiek száma ma ötszázezer, az évszázad végére az előrejelzések szerint ötvenkétszer ennyien lesznek (Leeson, 2017). A most élő emberek azonban életük 16-20%-ában időskori betegségekkel küzdenek. Ha arányaiban egyre kevesebb a fiatal, vajon ki és hogyan fogja gondozni az időseket? Kutatásaim egyik célja az időskori életminőség javítása: találjuk meg a „sikeres” öregedés módjait, maradjanak az idős emberek a lehető legtovább egészségesek, ne szoruljanak gondozásra. Idős korban azonban még a sikeresen öregedő agy is funkcionális, strukturális és sejtszintű változásokon megy keresztül. Viselkedési, idegtudományi és genetikai vizsgálatok egymást kiegészítve tárhatják fel, melyek az öregedés természetes velejárói, és melyek azok a kóros folyamatok, amelyek megelőzésével, kezelésével elérhető, hogy az idős emberek méltó, teljes értékű életet élhessenek.

E komplex folyamatok vizsgálatát egyszerűsítheti megfelelő modellfajok tanulmányozása. Az általam választott faj egyedei nem laboratóriumi körülmények között élnek, hanem emberi környezetben, társállatként. A kutya (*Canis familiaris*) az egyik legmegbízhatóbb és legjobban generalizálható állatmodell a humán kogníció és egyéb komplex funkciók tekintetében. Ökológiai, etológiai és élettani szempontból egyaránt párhuzamba állítható az emberrel, így számos, laboratóriumi populáción nem modellezhető jelenség vizsgálatát is lehetővé teszi. A kutya az eddigi kutatások alapján különösen ígéretes modell a demencia vizsgálatához, mert esetükben azok az idősödő emberi agyra jellemző makroszkopikus változások is megjelennek, amelyek a gyakran használt rágcsáló modellfajoknál nem vagy csak kevésbé kifejezetten (Ambrosini et al., 2019). Jelenleg 15 millió 7 év feletti kutya él Európában és legalább a harmaduk demencia-szerű tüneteket mutat (Madari et al., 2015). Mivel a kutyákat a mi kultúrkörünkben szinte minden gazda *családtagnak* tekinti (Kubinyi et al., 2009), nem csak az emberi párhuzamok keresése, hanem az idős kutyák egészséges élettartamának növelése és ezáltal a gazdák anyagi, érzelmi terheinek csökkentése is fontos célom. Gazdasági okokból munkakutyáknál különösen fontos, hogy hosszú ideig egészségesen éljenek, hiszen a tenyésztésük, kiképzésük költséges. A kutatás állatjóléti szempontból azt célozza, hogy a kutyákat olyan körülmények között tartsák, amivel elkerülhető vagy lassítható a kognitív hanyatlás és olyan tenyészállományból származzanak, amely hosszú, egészséges élettartam alapját biztosítja. Kutatócsoportommal viselkedési, genetikai és idegtudományi módszerekkel

vizsgáljuk az öregedés folyamatát, keressük a patológiás változásokkal szembeni védőfaktorokat és a kognitív hanyatlást előre jelző markereket.

## **Elméleti háttér**

### *Négy kérdés az öregedésről*

A biológiai öregedés az életkor előrehaladtával járó fiziológiai funkcióromlás, ami csökkenti a túlélési és szaporodási esélyeket (López-Otín et al., 2013; Szabó & Kubinyi, 2019). Az etológiában négy fő kérdés mentén vizsgáljuk a biológiai jelenségeket: mi a funkciója, hogyan változott a törzsfajlás során, mi a mechanizmusa és hogyan jelenik meg az egyedfejlődés során (Tinbergen, 1963).

*Funkció:* Az öregedés magyarázatára természetesen rengeteg teória született (Milewski, 2010). Ezek megegyeznek abban, hogy sztochasztikus folyamatok miatt idővel még a biológiailag halhatatlan szervezetek is terméketlenné válnak és elpusztulnak. Ezért nincs is szelekció az öregedéshez vezető mutációk ellen, hiszen mire az egyed elérné azt a kort, amikor a mutációk káros hatása megmutatkozna, már valószínűleg nem él, de legalábbis nem szaporodóképes, viszont továbbadta (potenciálisan káros) génváltozatait utódainak. Egyes elméletek szerint az öregedés (és végeredménye, a halál) populációs szinten adaptív jelleg, mivel megelőzi a túlnépesedést, gyorsítja a generációváltást és olykor támogatja a közeli rokonok túlélését (Brent et al., 2015; Williams, 1957). Mások szerint az öregedés egy energiakímélő stratégia eredménye: az ifjúkori előnyök (gyors növekedés, szaporodás) és a szervezet fenntartási funkciói vetélkednek egymással (Abrams et al., 1977). A legújabb kutatások viszont inkább azt támasztják alá, hogy az öregedésnek nincs, egyszerűen csak a fejlődés mellékterméke, random káros mutációk felhalmozódásának eredménye funkciója (Kowald & Kirkwood, 2016). Az öregedés akkor is kialakulna, ha halhatatlan populációkból indulnánk, hiszen nem hat ellene szelekció.

*Evolúció:* A fajok életmenete igen változatos - a mortalitási ráta (a halálozások gyakorisága) a korról nőhet, csökkenhet vagy változatlan maradhat. „Halhatatlanok” például egyes csalánozó- és laposféreg fajok (Nussey, Froy, Lemaitre, Gaillard, & Austad, 2013). Az evolúció során az őssejtek aránya általában csökken, az egyre bonyolultabb testszerveződés egyre nehezebbé teszi a regenerálódást (Petrálie, Mattson, & Yao, 2014). Azoknál a fajoknál,

amelyeknél a korról nő a mortalitás és a terméketlenség, a várható élettartam általában negatív összefüggésben van az anyagcsere aktivitásával, és a nagy testméret többnyire hosszabb élettartammal jár. A kivételt alkotó fajok (pl. a denevérek, a csupasz vakondpatkány (*Heterocephalus glaber*) - melyek hosszabb ideig élnek, mint ami a méretük alapján várható) védettebb környezetben élnek, mint a rokon fajok (Austad & Fischer, 1991).

*Mechanizmus:* Az öregedés visszavezethető különféle DNS- és fehérjekárosodásokra, előregedett sejtek felhalmozódására egyes szervekben és állandósult stresszválaszra (Aunan et al., 2016; López-Otín et al., 2013; Sándor és Kubinyi, 2019). A sejtműködés zavara vezet a szövetek, szervek funkcióromlásához. Növekedést szabályozó tényezők „programozott túlműködése”, illetve a károsító faktorok felhalmozódása egyaránt funkcióromláshoz vezethet és ezek egymás hatását erősíthetik.

*Egyedfejlődés:* Az emberi mortalitási ráta a kamaszkor körül a legalacsonyabb, utána exponenciálisan emelkedik. Az öregedésnek eleinte nincs klinikailag észlelhető jele. A harmincas évektől csökken a csont-, a porc- és az izomtömeg, és növekszik a hasi zsír aránya. Rugalmatlanabbá válnak az erek, ami kihat a szív és az agy működésére. Ezek az apróbb változások végül összeadódnak, és különféle betegségekhez vezethetnek, embereknél főként tumorok, cukorbetegség, ér- és idegrendszeri elváltozások kialakulásához (Partridge et al., 2018). A 70 év feletti legalább fele egyszerre több betegséggel is küzd. Bár a szókinccs és az általános tudásszint 60-70 éves korig szinten marad, de a figyelemi képességek, a memóriefunkció, a problémamegoldás és a tanulási képességek a harmincas évektől hanyatlásnak indulnak (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013).

#### *A kutyaöregedés kutatása*

Nem csak az emberek várható élettartama emelkedett az utóbbi évtizedekben. A gondoskodó emberi környezetben a kutyák is hosszabb ideig élnek. Ennek ellenére viszonylag kevés figyelem irányul az idős kutyákra. Az eddigi kutatások általában a viselkedés szintjén megfigyelhető hanyatlás leírására korlátozódtak, a biológiai háttér vizsgálata nélkül (Szabó, Gee, & Miklósi, 2016). Nem meglepő tehát, hogy családi kutyák esetében a tipikus öregedés lefolyásával kapcsolatban meglepően sok a még tisztázatlan kérdés.

Bár köztudott, hogy az öregedés kutyák esetében is gyakran együtt jár a szellemi és fizikai képességek hanyatlásával, ám e változások természetéről és dinamikájáról erősen megoszlanak az elképzelések. Jelenleg még abban sincs egyetértés, hogy hány éves korban kezdődnek az öregedéssel kapcsolatos változások a kutyáknál. A beagle esetén például a 8-10 éves kutyákat nevezik öregnek és a 11 felettieket szenioroknak, de a legtöbb kutyafajta rövidebb ideig él, mint a beagle, így ezeket az értékeket a fajtákhoz kell igazítani, a várható élettartamuk alapján.

Az elmúlt években a családi kutyákon folytatott kutatások nagy része kérdőívekkel próbálta felderíteni az öregedés velejáróinak előfordulási gyakoriságát és súlyosságát (Salvin, McGreevy, Sachdev, & Valenzuela, 2011). Laborkutyák vizsgálata arra utal, hogy az öregedés során megjelenő memória- és végrehajtó funkció zavarait jellegzetes neurális változások kísérik (Adams et al., 2000; Cotman & Head, 2008). A laboratóriumi populációk azonban jelentős, a szociokognitív funkciókat is érintő viselkedésbeli eltéréseket mutatnak a családi kutyákhoz képest (Turcsán et al., előkészületben), ezért a laborkutyák vizsgálatából nyert eredmények csak korlátozottan vonatkoztathatók a változatos körülmények között élő családi kutyákra.

#### *A) A kutya mint az emberi öregedés modellje*

A családkutya-modell a következő előnyökkel rendelkezik az öregedés vizsgálatára:

- 1) *Specifikus validitás:* Az idős emberekhez hasonlóan a kor előrehaladtával a kutyákon is mutatkoznak a kognitív hanyatlás jelei. Különböző, az idősödő emberek típusainak megfeleltethető csoportokba oszthatók (pl. demencia, enyhe mentális hanyatlás, illetve „sikerés öregedés”: idős korban is magas szintű értelmi és fizikai funkcionálás). A „nem sikeresen” öregedő idős kutyák a demenciában, Alzheimer-kórban szenvedő betegek szociális viselkedésének modellezését is lehetővé teszik. A 11-12 éves kutyák 30%-a, a 15 év felettiek 70%-a a humán demenciához hasonló kognitív zavarokkal küzd. Például eltévednek ismerős helyeken, szociális viselkedésük sérül (nem ismernek fel korábbi ismerősöket), repetitív (sztereotíp) viselkedés jelenik meg náluk, apatikussá vagy épp nagyon is ingerlékennyé válnak. Felborul az alvás-ébrenlét ciklusuk, inkontinensek lesznek, nem tudják végrehajtani a korábban megtanult feladatokat (Neilson et al., 2001). Fontos, hogy nem csak viselkedési, hanem neurális szempontból is hasonlít a kutya az emberre: az idősödés során az emberéhez hasonló makroszkópikus elváltozások

mutatkoznak a kutyagyban (béta-amyloid és tau felhalmozódás, neuronpusztulás, agyterfogot csökkenés, érfalak károsodása), ellentétben más modellfajokkal (Ambrosini et al., 2019). Ennek megfelelően a kutyákon zajló gyógyszerkísérletek jól prediktálják bizonyos hatóanyagok humán alkalmazásának sikerességét (Studzinski et al., 2005).

A kutyafajták határozott morfológiai, viselkedési és genetikai különbséget mutatnak, emiatt specifikus kérdések megválaszolását is lehetővé teszik. Például, a kutyák várható élettartama elsősorban a testméretükből becsülhető (Selman et al., 2011). Minél nagyobb testű a kutya, annál rövidebb a várható élettartama. Ez akár kétszeres különbséget is jelenthet: míg egy 10-20 kg-os kutya átlagosan 13-14 évig él, egy 70-80 kg-os csak 7-8 évig. Ez az összefüggés pont ellentétes azzal, mint amit az anyagcserearáta alapján láttunk a fajok közötti összehasonlításnál (a lassabb anyagcseréjű, nagyobb testméretű fajok tovább élnek). Fajon belül más emlősökre, köztük egerekre és emberekre is jellemző a testméret és az élethossz negatív korrelációja, de mivel a kutya méretvariációjának páratlan, a testméret és az öregedés sebessége közötti kapcsolat valószínűleg kutyákon vizsgálható a legjobban.

A beltenyésztés életkorra gyakorolt szerepe sem elhanyagolható. Hasonló méretű kutyák közül a keverékek általában hosszabb kort élnek meg mint a fajtatiszták, a káros hatású allélek gyakoriságának fajtán belüli növekedése miatt (Patronek et al., 1997; Donner et al., 2018). A testmérettel és fajtatisztasággal összefüggő élettartambeli különbségek biológiai hátterének feltárása jelentősen segítheti az öregedést befolyásoló, azon belül is főként a genetikai faktorok azonosítását. A nagy egyedszámú idős kutyapopulációk egyéb, az emberi élettörténetek, az öregedés variabilitásának szempontjából releváns paraméterek alapján is csoportosíthatók (pl. napi mozgás mennyisége, a család mérete, lakóhely jellege, stb), így laboratóriumi populáción nem modellezhető jelenség vizsgálatát is lehetővé teszik.

- 2) *Általános validitás:* Számos kutatás támasztja alá a kutyák és az emberek közötti viselkedési, fiziológiai és genetikai párhuzamokat. Életkörülményeik is hasonlóak, ezért a családi kutyát egyre többen tekintik a humán öregedés természetes modelljének (irodalmi szemle: Sándor & Kubinyi, 2019).
- 3) *Praktikus és etikai szempontok:* A tesztekre önként jelentkező gazdák kutyáinak körülbelül 15%-a idősebb hét évnél (Kubinyi et al., 2009), ezért lehetőség van idős és fiatal kutyák összehasonlítására. A családban élő kutyák vizsgálata mentesíti a kutatókat a laborállatok tartásával járó költségektől és etikai problémáktól. Az emberénél rövidebb élettartamuk miatt az öregedés kutatása hatékonyabb lehet, és nem kell tartani attól sem, hogy a

generációk közti különbség történelmi vagy kulturális hatásokra vezethető vissza, ellentétben az embereknél.

*B) A kutyaöregedés kutatásának előnyei „saját jogon”*

A kutyatartás elterjedtsége és a kutya funkciói miatt (társállat, munkakutya) az egészséges élettartam növelése és az öregedés kapcsán végzett kutatómunka disszeminációja gyakorlati szempontból is jelentős.

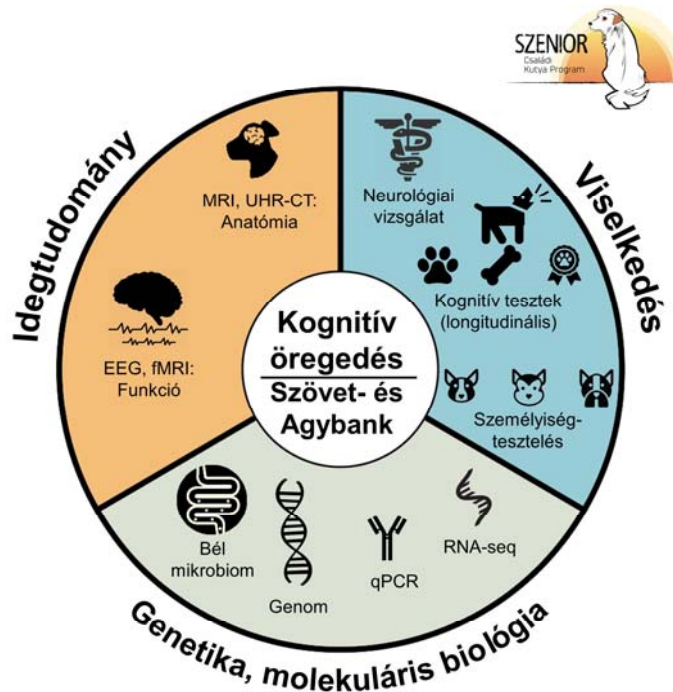
- 1) *Állatjólét:* A fizikailag és mentálisan leromlott idős kutyák növekvő aránya állatjóléti problémákat vet fel. Az öregedéssel általában csökken a kutyák életminősége, állandósulhat a fájdalomérzetük, egyes kutyáknál a kognitív hanyatlás kíséreléségeként növekszik a stressz és a szorongás (hasonlóan az Alzheimer-kórban szenvedő pácienseknél megfigyelhető delíriumhoz), félelmi állapotban pedig agresszióval reagálhatnak. A kutyaharapásos sérülések egy része is elkerülhető lehet az időskori szorongás jeleinek felismerésével és a „pánik” megfelelő feloldásával (Golini et al. 2009). Laboratóriumi kutyáknál már többféle kezelés is sikeresen javította a mentális állapotot, mindezt érdemes volna családi kutyáknál is megvizsgálni (Milgram et al., 2005; Milgram, 2003).
- 2) *Anyagi, érzelmi, szociális teher:* A családi kutyák öregedése, főként, ha sok egészségügyi problémával jár, jelentős érzelmi és anyagi terhet jelent. Az önálló mozgásra/táplálkozásra/szobatisztaságra már alig vagy egyáltalán nem képes állat hosszútávú gondozása összevethető egy demens családtag ápolásával, valamint az állatorvosi költségek is magasak lehetnek (Spitznagel, Jacobson, Cox, & Carlson, 2017). A munkakutyák tenyésztése és kiképzése önmagában is igen költséges, ezért esetükben anyagilag különösen fontos, hogy sokáig munkaképesek legyenek. Lényeges ezért annak vizsgálata, milyen környezeti tényezők befolyásolják az öregedést, kutyáknál is kedvező hatású-e a fizikai aktivitás, a kalóriabevitel csökkentése és a kognitív tréning, azaz hogyan előzhető meg a patológiás állapotok kialakulása.
- 3) *Tanatológia:* Az öregedés elkerülhetetlenül halálhoz vezet. Kutyák esetében lehetőség van a humánus eutanáziára. A gazdák szeretnék tudni, hogy mik azok a jelek, mi az az egészségi állapot, aminek a beállta után már nem érdemes halogatni a döntést. A halált követő gyász olykor rendkívül erős (Tzivian et al., 2015), de az előzetes felkészülés segíthet a veszteség feldolgozásában.

- 4) *Áttételes hatás:* Ha a kutyatartókkal megismertetjük, hogyan kerülhető el vagy késleltethető a kognitív hanyatlás és az idő előtti öregedés a kutyáknál, biztosíthatják a megfelelő körülményeket és egészségi állapotot idősödő háziállatuk számára. E körütekintés pozitív hozadéka lehet, hogy a kutyatartó tudatosabban áll a saját életviteléhez is, amivel máris egy lépést tettünk a társadalom sikeresebb öregedése felé.

## **Célkitűzések**

A kutyaöregedés vizsgálatához 2016-ban megalapítottam a Szenior Családi Kutya Program kutatócsoportot az Eötvös Loránd Tudományegyetem Etológia Tanszékén. Interdiszciplináris megközelítéssel, a legkorszerűbb viselkedési, agyi és genetikai vizsgálati módszerek alkalmazásával, alapvetően új és komplex módon tárjuk fel az emberrel szociális, környezeti, valamint élettani paramétereiben összemérhető „családi kutya” kognitív öregedésének folyamatait (1. ábra). Kutatásunk újdonságát az adja, hogy nem csak viselkedési szinten írjuk le az emberi környezetben élő kutyák öregedésével együtt járó folyamatokat, hanem ezek neurális és genetikai hátterét is vizsgáljuk. Ehhez modern viselkedéselemző (pl. GPS trajektória elemzés) idegtudományi (EEG, fMRI) és genetikai (WGS) módszereket alkalmazunk, melyek újszerű betekintést nyújtanak a kutyaviselkedés szabályozásába és neurokognitív mechanizmusába. Olyan viselkedéstudományi módszereket dolgoztunk ki, amelyekkel előtréning nélkül is lehetővé válik a kognitív hanyatlás, elsősorban a memória- és tanulási zavarok detektálása. Két megközelítésünk: (1) fiatal és idős kutyák összehasonlítása (nem és fajta/méret szempontjából illesztjük a mintákat), (2) longitudinális vizsgálatok. Nem-invazív terápiás módszereket (pl. mentális tréning) tesztelünk a kognitív hanyatlás késleltetésére. Képző eljárásokkal vizsgáljuk, hogyan változik az agy morfológiája és működése az öregedés során. Matuzsálem korú (22 évesnél idősebb) kutyák genomja alapján megpróbálunk magyarázatot találni arra, hogy milyen genetikai faktorok járulhatnak hozzá a vizsgált kutyák hosszú és egészséges életéhez. A genetikai és idegtudományi vizsgálatok kiterjesztéséhez világszinten is egyedülálló kutyaagy- és szövetbankot alapítottunk, magas minőségű, katalógizált rendszerben szövetmintákat gyűjtünk és biztosítunk nemzetközi kutatásokhoz is, ezzel lehetővé tesszük az öregedés molekuláris markereinek azonosítását.





**1. ábra.** A Szenior Családi Kutyá Program kutatási irányainak összefoglaló ábrája. Rövidítések: (f)MRI: (funkcionális) mágneses rezonancia vizsgálat, UHR-CT: nagy felbontású komputertomográfia, EEG: elektroencefalográfia, qPCR: kvantitatív polimeráz láncreakció, RNA-seq: ribonukleinsav szekvenálás).

## Kísérletes vizsgálatok

Az alábbiakban azt mutatom be, hogyan változnak életkortól függően a kutyák életkörülményei, egyéb demográfiai jellemzői, egészségük, kogníciójuk, érzelem- és arcfeldolgozásuk, személyiségük és szociális státuszuk, agyi aktivitásuk alvaskor, és milyen genetikai variánsok jellemzők a matuzsálem kort megért kutyákra.

### I. A korosztályok demográfiai jellemzői és egészségi állapota

*1) Milyen gyakran fordulnak elő a kognitív hanyatlás jelei a különböző korosztályokban?*

Mielőtt bármilyen kutatásba kezdenénk a kutyaöregedéssel kapcsolatban, fontos kideríteni, mennyire gyakoriak a kognitív problémára utaló tünetek. Ez korántsem egyszerű, mert a tipikus öregedést kísérő jelenségek nehezen választhatók szét a kognitív diszfunkció korai jeleitől.

Emellett az öregedés során viszonylag gyakori érzékszervi problémák hasonló viselkedésváltozással járhatnak, mint a kognitív diszfunkció (például a látásproblémákkal küzdő kutya szintén nehezen tájékozódik és kevésbé ismeri meg a családtagokat). Számos kérdőív készült eddig a kognitív diszfunkció vizsgálatára, ezek igen változó becslést adtak az érintett kutyák arányáról (14-68% az alkalmazott kérdőívtől és populációtól függően, Szabó et al., 2016). A 8 évesnél fiatalabb kutyákat azonban nem vizsgálták, és azt sem, hogy az érzékszervi problémák, a testméret, ivar és az esetleges ivartalanítás milyen kapcsolatban vannak a tünetek előfordulásának gyakoriságával.

Vizsgálatunkban a legelterjedtebben alkalmazott kérdőívvel éppen erre kerestünk választ: milyen gyakorisággal számolnak be a gazdák az egy évesnél idősebb kutyák között a kognitív diszfunkcióra jellemző tünetekről, és ezek hogyan függenek össze a kutyák egyéb jellemzőivel (a tünetek megjelenése nem jelenti azt, hogy a kutya kognitív diszfunkció szenved, a diagnózishoz állatorvosi vizsgálatra van szükség). Az elemzésben a kutyák relatív korát használtuk: az egyed életkorát elosztottuk a fajtája várható élettartamával (keverékeknél a méret alapján várható élettartammal egy speciális képlet alapján), így ellensúlyoztuk a kis- és a nagyméretű kutyák várható élettartama közötti kétszeres különbséget. Mivel az eredmények alapján a kérdőív 8 skálájából csak 3 belső konzisztenciája volt megfelelő, ezért saját skálát készítettünk, amely magas belső konzisztenciával méri a kognitív hanyatlás mértékét, szoros összefüggésben a relatív korrallal.

### 1. tézis

A kognitív hanyatlás jelei már a középkorú kutyáknál jelentkeznek a gazdák szerint, a várható élettartam felénél, a kutya súlyától és méretétől függetlenül. Ez arra utal, hogy **a nagy méretű, rövidebb várható élettartamú kutyák gyorsabban öregednek**. A látás-, szaglás-, hallásproblémák külön-külön is megnövelik a kognitív hanyatlásra jellemző tünetek előfordulását, ami nem meglepő, de a korábbi kutatásokban mégsem fordítottak erre figyelmet és ezért valószínűleg túlbecsülték a kognitív diszfunkció gyakoriságát. A rendszeres fizikai aktivitás, feladatok gyakorlása jó hatással van az idős korosztályra, ami vagy arra utal, hogy a képzett kutyáknak jobbak a kognitív képességei, vagy a képzés késlelteti az öregedést.

2) *Hogyan változnak a tartási és egyéb sajátosságok a kutyák élete során és ezek milyen kapcsolatban vannak az egészséggel?*

A kutya jó modell az egészséges élettartam (*healthspan*) vizsgálatához, hiszen az emberhez hasonlóan a családi kutyák életük utolsó időszakát gyakran már nem egészségesen töltik. Ez sokszor annak a következménye is lehet, hogy a gazdák nincsenek tisztában kutyájuk életkori sajátosságaival és például nem változtatnak az etetési szokásaikon, noha a kutya tápanyagigénye idős korban csökken, és a felesleges táplálék miatt elhízik. Nagy-Britanniában a kutyák 60%-a túlsúlyos vagy kövér, hasonlóan az emberekhez (Courcier et al., 2010; Holmes et al., 2007; YouGov, 2017). Elemzésünkben 27 demográfiai változó hatását vizsgáltuk a kutya egészségi állapotára és összehasonlítottunk hat korcsoportot e faktorok tekintetében.

## 2. tézis

Magyar mintánkban a legidősebb korcsoportban (>12 éves) felülreprezentáltak a kanok, a keverékek, az ivartalanított, sovány/elhízott, beteg egyedek. Minél idősebbek a kutyák, annál kevesebbet foglalkoznak velük a gazdáik. A fiatal kutyákat gyakrabban etetik nyers hússal, ami új trend (BARF). Eredményeink nem támasztották alá, hogy az elhízottabb kutyák gyakrabban betegek. Viszont új rizikófaktort azonosítottunk: **a traumatikus életesemény (pl. gazdaváltás) kortól függetlenül rosszabb egészségi állapottal társul.** A kutyák meglepően nagy aránya, 40%-a élt át olyan traumatikus eseményt, ami a gazda szerint még az adatgyűjtéskor is hatott a viselkedésére.

## II. Kogníció, érzelem- és arckép-feldolgozás

3) *Hatékony tanulási teszt kidolgozása*

Számos kutatás igazolja, hogy az emberekhez hasonlóan korral a kutyáknál is hanyatlik a kognitív teljesítmény: csökken a tanulási képesség, a memória, a végrehajtó funkció és a térbeli tájékozódás képessége egyaránt. Ezek a kutatások azonban laboratóriumban élő kutyákkal készültek, nagy méretű, bonyolult eszközökkel, hosszú idő (akár több hét) alatt. Célunk ezért olyan teszt kifejlesztése volt, aminek kicsi az eszköz- és helyigénye, egy órán belül elvégezhető, és ezért a családi és munkakutyák tanulási képességének mérésére is alkalmas. Ennek során a kétutas választás tesztet alkalmaztuk. A kutyák megtanulhatták, melyik tálkában

találnak jutalomfalatot (diszkriminációs tanulás), majd a falatot az eddig nem jutalmazott tálkában helyeztük el (reverz tanulás).

### 3. tézis

Viselkedéstesztünk egy órán belül, kevés eszköz igénybevételével, megbízhatóan becsüli a reverz tanulási képességet. A nyolc évesnél idősebb kutyák lassabban (több próba alatt) tanulták meg a feladatot, mint a fiatalok. A kutyák könnyebben tanulták meg, hogy a jutalom hol van a térben (a helyiség jobb vagy bal oldalán), mint azt, hogy milyen fizikai tulajdonságú (színű, alakú, méretű) tálkában. **Tesztünk jól használható idős kutyák kognitív hanyatlásának állapotfelmérésében** – ilyen tesztek egyelőre nem érhetőek el a klinikai gyakorlatban, holott embereknél hasonlókat elterjedten használnak.

#### 4) Létezik-e a “pozitivitás hatás” kutyáknál?

A kor előrehaladtával megváltozhat az agy érzelmfeldolgozó képessége. Idős emberek figyelme és memóriája a negatív ingerektől a pozitív felé fordul, így kevesebb negatív érzelmet élnek meg. Ezt nevezzük *pozitivitás hatásnak*. Hangvisszajátszásos tesztünkben megmértük, hogy milyen gyorsan és mennyi ideig reagálnak pozitív és negatív humán hangokra idős és fiatal kutyák.

### 4. tézis

Az idős kutyák ugyanannyi idő alatt reagálnak a pozitív hangokra, mint a fiatalok, viszont a negatívakra lassabban. **A kutyáknál is megjelenő pozitivitás hatás (csökkent figyelem a negatív ingerek iránt) a szubkortikális érzelmfeldolgozás hasonlóságára utal a két fajban.**

#### 5) Különbözik-e fiatal és idős kutyák érdeklődése fajtársa és emberi tekintetek iránt?

Emberek és kutyák kommunikációjában egyaránt hangsúlyos elem a tekintet. Az arcok (így a tekintet) iránti figyelem idővel változhat, akár érzékszervi okokból vagy a szociális ingerek feldolgozásának eltérései miatt (ld. pozitivitás hatás, 4. tézis). Fajtárs és ember profil- és portréképeket vetítettünk kutyáknak és megmértük, hány másodpercig nézik a képeket, illetve

milyen gyorsan közelítik meg, ha közvetlenül a kép elé jutalomfalatot helyezünk. Feltételeztük, hogy a kutyaportré (ahol a fajtárs tekintete a megfigyelőre irányul) averzív (negatív) inger a kutyáknak, az emberportré viszont vonzó (pozitív). A kor mellett a fejforma és a fajta funkciójának hatását is bevontuk az elemzésbe, mert korábbi vizsgálatok igazolták, hogy befolyásolják a vizuális szociális ingerek iránti figyelmet.

### 5. tézis

A kutyák kortól függetlenül hosszabb ideig nézték a kutyaportrékat, mint az emberi profilképeket. **A képek elé helyezett jutalomfalatot az idősebb kutyák lassabban közelítették meg, ami éppúgy lehetett nehezkesebb mozgásuk, mint a szociális inger feldolgozásának korral összefüggő csökkenése miatt. Ennek eldöntése további vizsgálatokat igényel.** Markánsabb különbséget találtunk a fejformával kapcsolatban: a várakozásnak megfelelően a rövidebb fejű kutyák többet nézték az arcokat, mint a hosszabb fejű kutyák, feltehetően azért, mert szemük elhelyezkedése és retinájuk felépítése miatt jobb a látásélességük, így jobban koncentrálnak az ingerekre. élesebben látnak maguk elé.

### III. Személyiség és társas kapcsolatok

#### 6) *Változik-e idővel a kutyák személyisége?*

A *személyiség* időben viszonylag állandó és kontextustól független viselkedés-, gondolkodás- és érzelmmintázatok összessége, de az emberi személyiség mégis jelentősen megváltozhat az öregedés során életesemények, tapasztalatok hatására. Általában magabiztosabbak, szívélyesebbek, fegyelmezettebbek és érzelmileg kiegyensúlyozottabbak az idősebbek a fiataloknál. A kutya az emberi személyiségnek is jó modellje lehet, és akár az emberek számára kidolgozott mérőeszközzel is vizsgálható, a gazdák bevonásával. Nagy, több mint tízezer egyedes mintán vizsgáltuk meg, hogy a kor és egyéb tényezők milyen összefüggésben vannak kutyák személyiségjegyeivel. Mérőeszközként egy humán kérdőív módosított változatát használtuk.

## 6. tézis

**Korral nő a kutyák nyugodtsága, csökken a képezhetősége, a szociabilitása és a merészsége.** E személyiségjegyek a humán érzelmi stabilitás, nyitottság, együttműködés és extravertió megfelelői. Számos egyéb, nemlineáris és nem triviális összefüggést tártunk fel személyiségjegyek és 14 magyarázó változó között. Például kiderült, hogy a kiegyensúlyozatlan, legkevésbé nyugodt kutyák 2,5 évesnél fiatalabbak, 12 hetes koruk után kerültek a gazdához és ivartalanítottak. 7 éves kor után a nyugodtság szintje már nem változik.

*7) Mennyire függ a mérőeszköztől a személyiségjegyek korosztályok közötti különbsége?*

A szakirodalom még nem jutott egységes álláspontra a kutya-személyiségjegyekkel kapcsolatban, se a számukat, se meghatározásukat illetően. Az alkalmazott módszerek sokfélesége miatt az eredmények nehezen összevethetők vagy ellentmondásosak. Vizsgálatunkban ezúttal nem emberekre kifejlesztett mérőeszközt módosítottunk, hanem egy kifejezetten kutyákra, több lépcsőben kidolgozott kérdőívet (DPQ, Dog Personality Questionnaire, Jones 2008) fordítottunk magyarra és az erre kapott válaszokat vetettük össze korábbi eredményeinkkel.

## 7. tézis

A kifejezetten kutyák számára kidolgozott kérdőív öt személyiségjegyből háromra hatott a kor. Az aktivitás/ingerlékenység és a képezhetőség idővel csökkent, hasonlóan korábbi kérdőívünk eredményeihez. Az agresszivitás más állatok iránt 6-10 éves kutyáknál volt a legmagasabb. Amikor más magyarázó változókkal is kiegészítettük a statisztikai modelleket, a kor már nem volt hatással a képezhetőségre. Úgy tűnik, hogy **a gazdával való interakció befolyásolja a képezhetőség és a kor kapcsolatát, ami arra utal, hogy idős korban a célzott játék, kiképzés ellensúlyozhatja a kutya képezhetőségének csökkenését.** Korábbi vizsgálatunk szerint is erősebb a képzettség hatása a képezhetőség személyiségjegyre, mint a koré.

8) *Mi alapján dől el, ki vezeti a csoportot? A kor, a személyiség és a dominancia hatása.*

Az állatcsoportok mozgására vonatkozó döntések akár egyenjogúságon is alapulhatnak, de ezek a döntések a gyakorlatban inkább a csoporton belüli szociális viszonyok és személyiségjegyek eredői. Gyakran az idősebb és/vagy domináns egyedek döntéseit követik a többiek. Együtt élő családi kutyák közös sétáját nagyfelbontású GPS készülékekkel követtük, és vizsgáltuk, melyik egyed irányváltásait követik a csoporttagok.

### 8. tézis

Szabadon mozgó kutyacsoport párijai 50-85%-ban követik egymást, tehát a vezető-követő kapcsolatok dinamikusan változnak. Kellően hosszú időtartamot vizsgálva (jelen esetben 14, fél-egy órás alkalom alatt) azonban kirajzolódik egy hierarchikus vezető-követő hálózat. **Azok az egyedek, amelyeket a többiek jellemzően követnek idősebbek,** a mindennapi helyzetekben dominánsabbak, agresszívabbak, képezhetőbbek, kontrollálhatóbbak, mint a követők. A vizsgálat az automatikus személyiségmérés előfutára.

9) *Milyen arányban dominánsak az idősebb kutyák?*

Korábbi vizsgálatunkban mindössze négy helyzet alapján tettünk becslést arra, melyik kutya domináns az együtt élő kutyák között. Tovább lépésként személyiségjegyeket, méretet, fizikai állapotot is bevontunk. A kérdés azért is érdekes, mert a szakirodalomban vitatott, hogy családi kutyák között létezik dominancia-hierarchia, hiszen az erőforrásokért nem kell megküzdeniük és a szaporodási partnerek felett sem rendelkeznek.

### 9. tézis

Kétkutyás gazdák 87%-a az egyik kutyáját dominánsnak tartotta a másik felett. A domináns egyed elsőként jut hozzá bizonyos erőforrásokhoz (pihenőhely, táplálék, jutalom; de a gazda közelsége vagy a labda/játék nem tartozik ide), magukra vállalnak bizonyos vezetői feladatokat (elől mennek séták során, védelmezik a csoportot, többet ugatnak), a dominancia jegyeit mutatják (verekedésnél nyernek, hagyják, hogy a társuk nyalogassa a szájukat, felüljelölik a társuk vizeletét), jellemző személyiségük van (okosabbak, agresszívabbak, impulzívabbak) és idősebbek, mint társaik. **A párosok 66%-ánál volt az idősebb kutya domináns a fiatalabb fölött, ami az élettapasztalat jelentőségére utal a szociális kapcsolatokban.**

#### IV. Az öregedés mechanizmusának feltárása felé tett lépések

##### 10) Befolyásolja-e az öregedés az alvó agy aktivitását?

A kutyaagy viszonylag ismeretlen más modellfajok agyához képest. Embereknél és patkányoknál ismert, hogy az alvási orsó (jellegzetesen orsó alakú, 0,5-5 másodperc hosszú, 9-16 Hz-es EEG hullámforma, ami főleg non-REM alvási fázisban fordul elő) szerepet játszik az alvás alatti memóriakonzolidációban. Tudott, hogy az embereknél az öregedés során romlik a memóriateljesítmény, és az is, hogy az orsók amplitúdója és gyakorisága koraal csökken. Korábbi vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a jobb tanulási képességű kutyáknál gyakoribb az alvási orsók előfordulása. Ha a kutyákban öregedéssel kapcsolatban is hasonló mintázatot találunk, mint az embereknél, akkor az még inkább alátámasztja, hogy a faj jó modell az öregedő emberi agy vizsgálatához.

#### 10. tézis

Kidolgoztunk egy algoritmust az alvási orsók automatikus detektálására. **A fej közepéről elvezetett lassú orsók (<13 Hz) az emberre jellemző trendet követték.** A homlokról elvezetett gyors orsók (>13 Hz) gyakorisága viszont koraal nem csökken, hanem nő. Embereknél hasonló jelenség a kamaszkorra jellemző. Az eredmények szerint a kutyák alvási orsói hasonlítanak az emberekéhez, de a lassú és gyors orsók a két fajban eltérően változnak az öregedés során.

##### 11) A különlegesen hosszú életkor genetikai háttere

A matuzsálem kort megért embereknek nem csak az élete, hanem az egészséges élettartama is hosszú. A világcsúcstartó kutya (†29) több mint kétszer annyit élt, mint ami az átlagos kutyákra jellemző (13 év). Hasonlóan extrém hosszú ideig élt kutyák vizsgálatával kideríthetjük, melyek a hosszú, egészséges életre jellemző géneváltozatok. Kutatásaink során két, egymással semmilyen rokoni kapcsolatban nem álló keverék kutyától (22 éves szuka és 27 éves kan) gyűjtöttünk és elemeztünk DNS-mintákat. Azt is megvizsgáltuk, hogy hasonló génekben találunk-e mutációkat, mint amiket öregedéssel kapcsolatban, köztük humán matuzsálemek bevonásával detektáltak korábban.



### 11. tézis

Két, extrém hosszú életet élt kutya teljes genom szekvenciájában 7500 új SNP-t találtunk, miután összevetettük nyilvánosan elérhető adatbázisokban levő kutyák DNS szekvenciáival. Ezek között 76 misszensz (a fehérjeszekvenciában aminosavcserét okozó) mutáció mindkét kutyában megtalálható volt. Továbbá azonosítottunk hét, a normális transzlációt gátló mutációt fehérjekódoló génekben; ezek szerepe az öregedésben egyelőre nem tisztázott. *Az in silico* elemzés során több olyan, a szakirodalomban eddig ismeretlen genetikai útvonalat is kapcsolatba hoztunk az öregedéssel (például a transzkripció/transzláció szabályozása, vagy az idegrendszerrel kapcsolatos genetikai útvonalak), amelyeket érdemes tovább vizsgálni az öregedéssel kapcsolatban kutyákban és emberekben egyaránt. **Genetikai adataink arra utalnak, hogy a génszabályozás fontos szerepet játszik az extrém élethossz kialakulásában.**

### Összegzés és kitekintés

Az utóbbi két évszázadban megduplázódott az emberek várható élethossza (lifespan). Ezzel azonban nem járt szorosan együtt a várható egészséges élettartam (healthspan) hasonló szintű javulása. Az időskori betegségek visszaszorítása mégsem elérhetetlen cél. Jól ismert a kalóriabevitel csökkentésének és a fizikai aktivitás növelésének jótékony hatása, az állatkísérletekben pedig ígéretesek a szöveti öregedést befolyásoló kezelések, az epigenetikai átprogramozás, az emésztőrendszer mikroorganizmusainak átültetése (Partridge et al., 2018). Saját vizsgálataink a kutyákkal kapcsolatban a kiképzés, játék, kutya-gazda interakció védő hatására hívják fel a figyelmet. Kutatómunkám alapja az a felismerés volt, hogy a kutya viselkedési és élettani szempontból is kiemelkedő, természetes modellje az emberi öregedésnek, így feltárható, milyen környezeti és biológiai tényezők hajlamosítanak az időskori kognitív hanyatlásra. Dolgozatomban amellet is érvelek, hogy a kutya különböző populációi (fajtái) közötti változatosság és az emberéhez hasonló egyedi variabilitás az öregedési folyamatokban specifikus kérdések megválaszolását is lehetővé teszi. Társálati funkciója miatt egészségének megőrzése gazdasági, állatjóléti és mentálhigiéniai szempontból is jelentős.

Kutatásainkkal a családban élő kutyák öregedésekor megjelenő viselkedési és agyi változásokat írtuk le. Munkatársaimmal speciális EEG mintázatokat (alvási orsókat) azonosítottam, amelyek kapcsolatban állnak a tanulási teljesítménnyel és öregedési markert is jelentenek. Az idős kutyák tanulási és memóriazavarainak mérésére előtréninget és speciális eszközöket nem igénylő viselkedésteszteket dolgoztunk ki. Nagy mintán azonosítottuk a kognitív hanyatlás egyes biológiai és környezeti rizikó- és védőfaktorait, valamint az öregedéssel összefüggő személyiség- és státuszváltozást. Sikerült bizonyítanunk, hogy kutyáknál is létezik az ún. pozitivitás hatás: megváltozik az idősebb kutyák érzelmi feldolgozása, kevésbé reagálnak a negatív érzelmet kifejező hangokra, mint a fiatalok és ezért valószínűleg kevesebb negatív érzelmet élnek meg. Új módszert dolgoztunk ki a kutyák közötti vezető-követő kapcsolatok feltárására, amely nagyfelbontású GPS készülékek adatainak iránykorrelációs elemzésén alapul, és megvizsgáltuk a vezető-követő kapcsolatok összefüggését korrallal, státusszal, személyiséggel. Matuzsálem korú, több mint húsz éves kutyák genomját vizsgáltuk a sikeres öregedés hátterében álló gének azonosításához. Az alvási orsók, érzelmi feldolgozás, státusz és személyiség változásának emberekéhez való hasonlósága alátámasztja, hogy a kutya megbízható és jól generalizálható állatmodell a humán kogníció és egyéb komplex funkciók öregedésének tekintetében. A kutyatartás elterjedtsége miatt e kutatások állatjóléti és ismeretterjesztési vonatkozása is jelentős.

A jövőben mindhárom kutatási területen szeretnénk továbblépni. Etológiai megközelítésben folytatjuk olyan viselkedéstesztek kidolgozását, amivel előtréning nélkül is lehetővé válik a kognitív hanyatlás, elsőként a memóriazavarok detektálása. Az ún. „Mini Mental Test” állatorvosok, kutyakiképzők, viselkedésterapeuták számára is lehetővé teszi a kognitív állapotfelmérést. Hangsúlyozzuk, hogy az érzékszervi problémák erősen befolyásolják a kognitív teljesítményt, ezért szűrővizsgálatok előzik meg az állapotfelmérő teszteket. A nagy és óriás fajták gyorsabb öregedésének további vizsgálatához fajtákra jellemző öregedési görbéket állítunk fel. Megvizsgáljuk, hogy a fizioterápia és a mentális stimuláció hogyan hat a kognitív teljesítményre idős kutyákban. Célunk nem-invazív terápiás módszerek kidolgozása. Longitudinális vizsgálatainkban a kognitív teljesítmény változását tárjuk fel az öregedés során viselkedéstesztek és kérdőívek használatával. Vokalizációs öregedési markereket keresünk. Folytatjuk a személyiség és fizikai mozgékonyág kapcsolatának vizsgálatát GPS-szel felszerelt idős kutyáknál és megvizsgáljuk, hogy az aktívabb, gyorsabb kutyák jobb teljesítményt nyújtanak-e a kognitív tesztekben. A kutyáktól székletet is gyűjtünk, elemezzük a széklet mikrobiom összetételét, és megvizsgáljuk, hogy eltér-e a sikeresen, illetve nem

sikeresen öregedő kutyák között, mivel embereknél ismert, hogy a bélrendszer mikroorganizmusai szerepet játszhatnak a neurodegeneratív betegségek kialakulásában (Ambrosini et al., 2019).

Idegtudományi területen fontos tervünk Kutya Agy- és Szövetbankunk bővítése, amivel lehetővé tesszük molekuláris markerek azonosítását. Egy korábban Európában nem létező, magas minőségű, katalogizált rendszerben szöveteket gyűjtünk és biztosítunk későbbi nemzetközi kutatásokhoz is. A korábbiaknál részletesebb templátot használunk a kutyaagy mágneses rezonanciavizsgálataihoz. Az öregedés neurális markereit azonosítjuk nem-invazív képalkotó vizsgálatainkkal is. Nyolc percnyi mozdulatlan fekvésre képzett kutyáknál longitudinális volumetria és viselkedési vizsgálatokat végzünk, annak érdekében, hogy megtudjuk, hogyan változik az egyes agyterületek aktivitása a korrallal, mi a kapcsolat a viselkedéssel, az észlelési és emlékezeti teljesítménnyel, a személyiséggel és az öregedés sikerességével. Nyugalmi helyzetű (resting state) fMRI vizsgálataink feltárják, milyen kapcsolatok épülnek ki az egyes agyterületek között, és ezek hogyan változnak a korrallal. Fialtal és idős kutyák fMRI-adaptációs mintázatainak különbségeire mutatunk rá. Kapcsolatot keresünk az alvási orsók és a kognitív teljesítmény között.

Genetikai megközelítésben mobilis genetikai elemek hatását vizsgáljuk az öregedésre, autofág gének expresszióját hasonlítjuk össze fiatal és idős állatok agyszöveiben, és teljes RNS szekvenálás alapján igyekszünk megismerni, hogyan változik az öregedés során a kutyák génexpressziója.

Vizsgálataink célja összefoglalóan: a *kutyagerontológia* megalapozása, a kutyamodell értékének alátámasztása a humán kutatások számára, valamint a kutyák és kutyatartók életminőségének javítása.

## **Idézett irodalom**

- Abrams, P. A., & Ludwig, D. (1995). Optimality theory, Gompertz' law, and the disposable soma theory of senescence. *Evolution*, 49(6), 1055–1066.
- Adams, B., Chan, A., Callahan, H., & Milgram, N. W. N. W. (2000). The canine as a model of human cognitive aging: Recent developments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 24(5), 675–692. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(00\)00101-9](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(00)00101-9)

- Ambrosini, Y. M., Borcharding, D., Kanthasamy, A., Kim, H. J., Willette, A. A., Jergens, A., ... Mochel, J. P. (2019). The Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Diseases and Relevance of the Canine Model: A Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*, 130. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00130>
- Aunan, J. R., Watson, M. M., Hagland, H. R., & Søreide, K. (2016). Molecular and biological hallmarks of ageing. *British Journal of Surgery*, *103*(2), e29–e46. <https://doi.org/10.1002/bjs.10053>
- Austad, S. N., & Fischer, K. E. (1991). Mammalian Aging, Metabolism, and Ecology: Evidence From the Bats and Marsupials. *Journal of Gerontology*, *46*(2), B47–B53. <https://doi.org/10.1093/geronj/46.2.B47>
- Brent, L. J. N., Franks, D. W., Foster, E. A., Balcomb, K. C., Cant, M. A., & Croft, D. P. (2015). Ecological Knowledge, Leadership, and the Evolution of Menopause in Killer Whales. *Current Biology*, *25*(6), 746–750. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2015.01.037>
- Cotman, C. W., & Head, E. (2008). The Canine (Dog) Model of Human Aging and Disease: Dietary, Environmental and Immunotherapy Approaches. *Journal of Alzheimer's Disease*, *15*(4), 685–707. <https://doi.org/10.3233/JAD-2008-15413>
- Courcier, E. A., Thomson, R. M., Mellor, D. J., & Yam, P. S. (2010). An epidemiological study of environmental factors associated with canine obesity. *Journal of Small Animal Practice*, *51*(7), 362–367. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.00933.x>
- Donner, J., Anderson, H., Davison, S., Hughes, A. M., Bouirmane, J., Lindqvist, J., ... Lohi, H. (2018). Frequency and distribution of 152 genetic disease variants in over 100,000 mixed breed and purebred dogs. *PLoS Genetics*, *14*(4), 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007361>
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, *29*(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Holmes, K. L., Morris, P. J., Abdulla, Z., Hackett, R., & Rawlings, J. M. (2007). Risk factors associated with excess body weight in dogs in the UK. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, *91*(3–4), 166–167. [https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2007.00680\\_9.x](https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2007.00680_9.x)
- Kirkwood, T. B. L. (1977). Evolution of ageing. *Nature*, *270*(5635), 301–304. <https://doi.org/10.1038/270301a0>
- Kowald, A., & Kirkwood, T. B. L. (2016). Can aging be programmed? A critical literature review. *Aging Cell*, *15*(6), 986–998. <https://doi.org/10.1111/acel.12510>
- Kubinyi, E., Turcsán, B., & Miklósi, A. (2009). Dog and owner demographic characteristics and dog personality trait associations. *Behavioural Processes*, *81*(3), 392–401.

- Leeson, G. W. (2017). The impact of mortality development on the number of centenarians in England and Wales. *Journal of Population Research*, *34*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s12546-016-9178-8>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The Hallmarks of Aging. *Cell*, *153*(6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.05.039>
- Madari, A., Farbakova, J., Katina, S., Smolek, T., Novak, P., Weissova, T., ... Zilka, N. (2015). Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the CANine DEmentia Scale (CADES). *Applied Animal Behaviour Science*, *171*, 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2015.08.034>
- Milewski, L. A. K. (2010). The evolution of ageing. *Bioscience Horizons*, *3*(1), 77–84. <https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzq001>
- Neilson, J. C., Hart, B. L., Cliff, K. D., & Ruehl, W. W. (2001). Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *218*(11), 1787–1791. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1787>
- Nussey, D. H., Froy, H., Lemaitre, J.-F., Gaillard, J.-M., & Austad, S. N. (2013). Senescence in natural populations of animals: Widespread evidence and its implications for biogerontology. *Ageing Research Reviews*, *12*(1), 214–225. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2012.07.004>
- Partridge, L., Deelen, J., & Slagboom, P. E. (2018). Facing up to the global challenges of ageing. *Nature*, *561*(7721), 45–56. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0457-8>
- Patronek, G., Waters, D. J., & Glickman, L. T. (1997). Comparative longevity of pet dogs and humans: implications for gerontology research. *Journal of Gerontology*, *52A*, B171–B178.
- Petralia, R. S., Mattson, M. P., & Yao, P. J. (2014). Aging and longevity in the simplest animals and the quest for immortality. *Ageing Research Reviews*, *16*, 66–82. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2014.05.003>
- Salvin, H. E., McGreevy, P. D., Sachdev, P. S., & Valenzuela, M. J. (2011). Growing old gracefully and behavioral changes associated with “successful aging” in the dog, *Canis familiaris*. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, *6*(6), 313–320. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2011.04.004>
- Sándor, S., & Kubinyi, E. (2019). Genetic pathways of aging and their relevance in the dog as a natural model of human aging. *Frontiers in Genetics*, *10*, 948. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00948>

- Selman, C., Nussey, D. H., & Monaghan, P. (2011). Ageing : It ' s a Dog ' s Life. *CURBIO*, 23(10), R451–R453. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.04.005>
- Spitznagel, M. B., Jacobson, D. M., Cox, M. D., & Carlson, M. D. (2017). Caregiver burden in owners of a sick companion animal: a cross-sectional observational study. *Veterinary Record*, 181(12), 321–321. <https://doi.org/10.1136/vr.104295>
- Studzinski, C. M., Araujo, J. A., & Milgram, N. W. (2005). The canine model of human cognitive aging and dementia: pharmacological validity of the model for assessment of human cognitive-enhancing drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29(3), 489–498. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.12.014>
- Szabó, D., Gee, N. R., & Miklósi, Á. (2016). Natural or pathologic? Discrepancies in the study of behavioral and cognitive signs in aging family dogs. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 11, 86–98. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2015.08.003>
- Szabó, D., & Kubinyi, E. (2019). Senescence. In J. Vonk & T. K. Shackelford (Eds.), *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior* (pp. 1–3). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-47829-6\\_549-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-47829-6_549-1)
- Tinbergen, N. (1963). On aims and methods of Ethology. *Zeitschrift Für Tierpsychologie*, 20(4), 410–433. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0310.1963.tb01161.x>
- Tzivian, L., Frigera, M., & Kushnir, T. (2015). Associations between stress and quality of life: Differences between owners keeping a living dog or losing a dog by euthanasia. *PLoS ONE*, 10(3), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121081>
- Williams, G. C. (1957). Pleiotropy, Natural Selection, and the Evolution of Senescence. *Evolution*, 11(4), 398–411. <https://doi.org/10.2307/2406060>
- YouGov. (2017). *PDSA Animal Wellbeing (PAW) Report*.

## A disszertáció témájában megjelent és beküldött saját közlemények

- Ákos, Zs., Beck, R., Nagy, M., Vicsek, T., Kubinyi, E. (2014). Leadership and path characteristics during walks are linked to dominance order and individual traits in dogs. *PLoS Computational Biology*, 0(1): e1003446, IF=4.62
- Bognár, Z., Iotchev, I. B., Kubinyi, E. (2018). Sex, skull length, breed, and age predict how dogs look at faces of humans and conspecifics. *Animal Cognition*, 1-10. IF=2.448
- Bognár, Z., Piotti, P., Szabó, D., Le Nézet, L., & Kubinyi, E. (2019). A novel behavioural approach to exclude auditory and visual impairment before cognitive testing of family dogs. Beküldve.
- Corrieri L, Adda M., Miklósi, Á. Kubinyi, E. (2018). Companion and free-ranging Bali dogs: Environmental links with personality traits in an endemic dog population of South East Asia. *PloS One*, 13(6), e0197354. IF=2.776
- Czeibert, K., Andics, A., Petneházy, Ö., Kubinyi, E. (2019). A detailed canine brain label map for neuroimaging analysis. *Biologia Futura*, 70(2), 112-120. IF\*=0.696
- Czeibert, K., Baksa, G., Grimm, A., Nagy, S. A., Kubinyi, E., Petneházy, Ö. (2019). MRI, CT and high resolution macro-anatomical images with cryosectioning of a Beagle brain: Creating the base of a multimodal imaging atlas. *PloS one*, 14(3), e0213458, IF\*=2.776
- Czeibert, K., Piotti, P., Petneházy, Ö., & Kubinyi, E. (2019). Sulci of the canine brain: a review of terminology. Beküldve. <https://doi.org/10.1101/374744>
- Gábor, A., Gácsi, M., Szabó, D., Miklósi, Á., Kubinyi, E., Andics, A., & 3. (2019). Multilevel fMRI adaptation for spoken word processing in the awake dog brain. Beküldve.
- Iotchev, B. I., Kis, A., Turcsán, B., de Lara, D. R. T. F., Reicher, V., Kubinyi, E. (2019) Age-related differences and sexual dimorphism in canine sleep spindles. *Scientific Reports*, 9:10092 <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46434-y>, IF\*=4.525
- Iotchev, I. B., Szabó, D., Kis, A., & Kubinyi, E. (2019). Spindle amplitude and frequency are stable biomarkers of learning and memory in aged family dogs. Beküldve.
- Iotchev, I. B., Egerer, A., Grafe, S., Adorján, A., Kubinyi, E. (2019). Encounters between pairs of unfamiliar dogs in a dog park. *Biologia Futura*, 70(2), 156-165. IF\*=0.696
- Iotchev, I. B., Kis, A., Bódizs, R., van Luijtelarm G., Kubinyi, E. (2017). EEG Transients in the sigma range during non-rem sleep predict learning in dogs. *Scientific Reports*. 7(1), 12936. IF=4.259

- Jónás, D., Sándor, S., Tátrai, K., Egyed, B. & Kubinyi, E. (2019). Study of the genetic background of longevity based on whole-genome sequence data of two methuselah dogs. *Beküldve*.
- Kovács, T., Szinyákovichs, J., Billes, V., Murányi, G., Bjelik, A., Légrádi, Á., Szabó, M., Sándor, S., Kubinyi, E., Paracky, C., Lóke, J., Gulyás, B., Mulder, J., Gulya, K., Maglóczky, Z, Vellai, T. (2019). EDTP/MTMR14 lipid phosphatases promote brain ageing by progressively downregulating autophagy during lifespan. *Beküldve*.
- Kubinyi, E., Sasvári-Székely, M., Miklósi, Á. 2010. „Genetics and the social behaviour of the dog” revisited: Searching for genes relating to personality in dogs. In: From genes to animal behaviour: social structures, personalities, communication by color. Eds: Inoue-Murayama, M., Kawamura, S., Weiss, A. Springer.
- Kubinyi, E., Turcsán, B., Miklósi, Á., (2009). Dog and owner demographic characteristics and dog personality trait associations. *Behavioral Processes* 81:392-401. IF=1.527
- Kubinyi, E., Virányi, Zs., Miklósi, Á. (2007). Comparative social cognition: From wolf and dog to humans. *Comparative Cognition & Behavior Reviews*, 2, 26-46.
- Kubinyi, E., Wallis, L. J. (2019). Dominance in dogs as rated by owners corresponds to ethologically valid markers of dominance. *PeerJ*, 7, e6838. IF\*=2.353
- Miklósi, Á., Kubinyi, E. (2016). Current trends in canine problem solving and cognition. *Current Directions in Psychological Science*. 25:300-306. IF= 5.255
- Miklósi, Á., Turcsán, B., Kubinyi, E. (2014) *The Personality of Dogs. The Social Dog: Behavior and Cognition* (eds: Kaminski, J., Marshall-Pescini, S) Elsevier
- Piotti, P., Szabó, D., Bognár, Z., Egerer, A., Hulsbosch, P., Carson, R. S., Kubinyi, E. (2018). Effect of age on discrimination learning, reversal learning, and cognitive bias in family dogs. *Learning & Behavior*, 1-17. IF\*=1.481
- Piotti, P., Szabó, D., Wallis, L., Bognár, Z., Stieglmann, B. S., Egerer, A., Marty, P., Kubinyi, E. (2017). The effect of age on visuo-spatial short-term memory in family dogs. *Pet Behaviour Science*, (4), 17-19.
- Sándor, S., Czeibert, K., & Kubinyi, E. (2019). Establishing a canine brain and tissue bank – molecular validation by RT-qPCR targeting three reference genes 5. *Beküldve*.
- Sándor, S., Kubinyi, E. (2019). Genetic pathways of aging and their relevance in the dog as a natural model of human aging. *Frontiers in Genetics*, 10.3389/fgene.2019.00948 IF\*=3.517
- Smit, I., Szabó, D., & Kubinyi, E. (2019). Age-related positivity effect on behavioural responses of dogs to human vocalisations. *Beküldve*.



- Szabó D., Kubinyi E. (2019) Senescence. In: Vonk J., Shackelford T. (eds) *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior*. Springer, Cham
- Szabó, D., Czeibert, K., Kettinger, A., Gácsi, M., Andics, A., Miklósi, A., & Kubinyi, E. (2019). Resting-state fMRI data of awake dogs (*Canis familiaris*) via group-level independent component analysis reveal multiple, spatially distributed resting-state networks. *Beküldve*. <https://doi.org/10.1101/409532>
- Szabó, D., Miklósi, Á., Kubinyi, E. (2018). Owner reported sensory impairments affect behavioural signs associated with cognitive decline in dogs. *Behavioural Processes*, 157, 354-360. IF=2.008
- Turcsán, B., Miklósi, Á., Kubinyi, E. (2017). Owner perceived differences between mixed-breed and purebred dogs. *PLOS ONE*, 12:e0172720. IF=2.806
- Wallis, L. J., Szabó, D., & Kubinyi, E. (2019). Cross-sectional age differences in canine personality traits; influence of breed, sex, previous trauma, and dog obedience tasks. *Beküldve*.
- Wallis, L. J., Szabó, D., Erdélyi-Belle, B., Kubinyi, E. (2018). Demographic change across the lifespan of pet dogs and their impact on health status. *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 200. IF=2.029
- Wallis, L.J. Range, F., Kubinyi, E., Chapagain, D., Serra, J., Huber, L. (2017). Utilising dog-computer interactions to provide mental stimulation in dogs especially during ageing. In *Proceedings of the Fourth International Conference on Animal-Computer Interaction(ACI2017)*. ACM, New York, NY, USA, Article 1, 12 pages.
- Wallis, L.J., Iotchev, I. B., & Kubinyi, E. (2019). Dominant dogs as perceived by their owners are more assertive, trainable and older; results from a pilot survey. *Beküldve*.