

Válasz Dr. Barta Zoltán bírálataira

Jelölt: Dr. Kubinyi Enikő

Az értekezés címe: Behavioural, neural and genetic patterns related to age or lifespan in companion dogs

Köszönöm Dr. Barta Zoltánnak, hogy elvállalta az értekezés bírálását, részletesen elemezte valamennyi kutatás statisztikai eljárásait és értékes javaslatokat tett. Az alábbiakban a bírálat rövid összefoglalását követően az értekezéssel kapcsolatban feltett kérdésekre és felvetésekre válaszolok, követve a bíráló által megadott kérdéssorrendet.

A bírálat rövid összefoglalása

A jelölt célja annak bemutatása, hogy a kutyák sokoldalú vizsgálatával hogyan lehet közelebb jutni az emberi öregedés jobb megértéséhez. A téma fontos és időszerű, hiszen a modern nyugati társadalmakban az egyik legfontosabb szociális probléma a társadalom egyre nagyobb mértékű elöregedése. De a kutyák öregedésének vizsgálata önmagában is fontos, hiszen az utóbbi évtizedek folyamatai, pl. állatjóléti mozgalmak térnyerése vagy az állatgyógyászati technikák tökéletesedése ahhoz vezetett, hogy az idős kutyák létszáma is jelentősen nőtt. A jelölt rendkívül széles, a kérdőíves vizsgálatoktól, az etológiai kísérleteken át, a legmodernebb technikák használatáig terjedő metodikai spektrumot felölelő vizsgálatsorozat bemutatásával igyekszik meggyőzni az olvasót, hogy a kutyák ideális alanyai, új modellszervezetei lehetnek az emberi öregedés megértését célzó kutatásoknak. Ez a meggyőzés nagyrészt sikerül, de azért számos probléma árnyalja a képet. Kiemelendő erőssége a dolgozatnak, hogy ehhez a jelölt több innovatív, state-of-the-art technika (pl. GPS, EEG, fMRI) alkalmazását adoptálta kutyákra, melyek használata a jövőben számos nagy jelentőségű új kutatási irányt alapozhat meg.

A bíráló kérdései és az ezekre adott válaszok

Az alábbiakban a bírálatban megjelölt hiányosságokra és a feltett kérdésekre válaszolok. Az opponensi kérdéseket **félkövér** szedéssel emeltem ki.

A jelölt a legtöbb vizsgálatnál túlhangsúlyozza az öregedésre, pontosabban a kor hatására vonatkozó eredményeit, sokszor más, egyszerűbb alternatív magyarázatok, szerintem nem tudatos, figyelmen kívül hagyásával, vagy nem véve figyelembe az eredmények statisztikai jellemzőit. Ez utóbbira példa a kutyák mozgásmintázatának vizsgálata, ahol a kapott mintázat elég általános érvényűnek van beállítva (pl. 175. o.), annak ellenére, hogy az eredmények egyetlen kutyacsoport, igaz részletes, vizsgálatából származnak. Hasonló jellegű hatása van az olvasóra annak is, amikor 1-2%-nyi varianciát magyarázó változók fontosságát hangsúlyozza a jelölt. A vizsgálatok korrelatív voltának figyelembe vétele is többször hiányzik, például amikor a jelölt megállapítja, hogy "idős korban a célzott játék, kiképzés ellensúlyozhatja a kutya képezhetőségének [korral való] csökkenését".

VÁLASZ: Nem vitatom, hogy kiemeltem a korrallal összefüggő eredményeinket, még olyan munkákban is, ahol az elsődleges cél nem a kor hatásának vizsgálata volt. Ugyanakkor igyekeztem hangsúlyozni a vizsgálatok korlátait is, természetesen szubjektív annak megítélése, hogy ez mennyire sikerült. A megadott példánknál maradván: leírtam, hogy a GPS módszertani vizsgálatunk legnagyobb korlátja az, hogy egyetlen kutyacsoporton készült; a változók hatásainak diszkusziójánál megemlítettem, ha a variancia nagyon kis részét magyarázzák a változók; a képezhetőség és a játékkal töltött idő kapcsolatát mediációs modellel vizsgáltuk (Tingley et al. 2015).

Szintén nem válik a dolgozat előnyére, amikor a jelölt hosszan diskusszál olyan korrall kapcsolatos eredményeket, amik a dolgozatban nem kerültek bemutatásra (pl. 118. o.).

VÁLASZ: A 118. oldalon egy azóta már megjelent cikk (Wallis et al. 2020) diskussziója szerepel. A kézirat értekezésbe szerkesztésekor igyekeztem rövidíteni és ezért kivettem részeket a publikációból, de sajnos a diskusszióban bent maradtak olyan mondatok, amik a kitörölt eredményekhez kapcsolódtak.

A dolgozat jelentős mértékben támaszkodik a gazdákkal végzett kérdőíves vizsgálatokra, a 11 bemutatott kutatás közül 5 ilyen. Azonban ezen eredmények megvitatása során csak nagyon ritkán merül fel az, hogy itt a kutyákra vonatkozó információhoz a gazdák szűrőjén keresztül jutunk hozzá (...), a tisztánlátást ezen eredmények esetében nagyban növelte volna az, ha a jelölt alaposabban diskusszálja ezen extra szűrő potenciális hatásait.

VÁLASZ: Köszönöm ezt a megjegyzést, valóban érdemes lett volna a kérdőíves vizsgálatok validitásának külön fejezetet szentelni. Könyvfejezetben (Miklósi et al. 2014) és a PhD hallgatóm értekezésében (Turcsán 2014) foglalkoztunk ezzel, itt röviden összefoglalom: A kérdőíves módszer széles körben elfogadott a humán személyiségkutatásban és egyre nagyobb teret nyer a kutyák viselkedésének kutatásában is (Jones and Gosling 2005; Jones 2008). Előnye, hogy nagy minta gyors és viszonylag olcsó gyűjtését teszi lehetővé, a viselkedéstanál többféle helyzetre vonatkozóan. Standard teszhelyzetben nem vagy ritkán megnyilvánuló problémákat (pl. a kognitív diszfunkcióval összefüggő szobatisztasági gondok, alvási mintázat változása otthon) lényegében csak kérdőívvel lehet vizsgálni. Az alapkoncepció az, hogy az állatot hosszú ideje ismerő személy (általában a gazda) megbízható értékelést ad a különböző, mindennapi élethelyzetekben látott viselkedésről. Hátránya, hogy az értékelés szubjektív, mivel az értékelő személyek máshogyan értelmezhetik a megadott leírásokat és a skálát is. Az első típusú szubjektivitást egyszerű melléknevek (pl. „agresszív”) helyett részletes viselkedésleírások megadásával igyekeznek kiküszöbölni a kutatók (pl. „A kutyám megugatja az idegeneket az utcán”). A 2. típusú szubjektivitást nehezebb kontrollálni, például az 1-től 5-ig tartó skálánál sokan kerülnek a szélsőséges értékeléseket vagy más értenek „ritkán” alatt. Ugyanakkor a megfigyelők összevont értékelése nagy mértékben független az egyéni értékelők sajátosságaitól, ezért nagy elemszámú mintáknál a szubjektív értékelés torzulásai többé-kevésbé kiegyensúlyozódnak (Block 2011).

Úgy tűnik, hogy a jelölt pl. megbízhatóbbnak tartja a kutyák méretének azok fajtáján alapuló becslését, mint a gazdák által szolgáltatott adatok használatát.

VÁLASZ: Ebben a vizsgálatban két kérdőív adatait fésültük össze, és sajnos az elsőben még nem kérdeztük meg a kutyák tömegét és magasságát, ezért kénytelenek voltunk a fajtastandardra szorítkozni. A keverékeknél a gazdák adatait használtuk. Ugyanakkor az sem hiba, ha egy kutató a fajtastandardra hagyatkozik, mert egy másik, folyamatban lévő vizsgálatunk eredményei szerint a gazdák által megadott adatok a fajtastandard adataival összevetve 18%-ban torzok, 6%-a egészen biztosan rosszak. (E vizsgálat nemzetközi volt és nem kizárt, hogy néhányan inch-ben és fontban adták meg az adatokat a kért cm és kg helyett, a magyar adatoknál alacsonyabb lehet ez a szám).

Többször előfordul, hogy a jelölt a bemutatott eredményeiből nem következő kijelentéseket tesz. Például azt állítja, hogy az idősebb kutyák lassabban közelítik meg a nekik bemutatott arcokat, mint a fiatalabb kutyák (173. o.). Azonban, e kísérletben nem szerepelt arc nélküli kontroll, így nem tudhatjuk, hogy csak az arcokat közelítik-e meg az idősebb kutyák lassabban, vagy bármi más is.

VÁLASZ: Egyetérték, szükséges lett volna a kontroll vizsgálat, hogy megállapítsuk, miért voltak lassabbak a kutyák. Azt, hogy a kutyák élettani okokból is lassabbak lehetnek, mi is leírjuk (83. o: „due to a decline in sensorimotor functions, which typically accompanies the aging process (Doherty 2003; Wallis et al. 2014)”).

Hasonlóan gyenge lábakon álló kijelentés az is, hogy a kutyák képesek az emberi érzelmeket megkülönböztetni. A kísérleti eredmények alapján ugyanis a kutyák nem tettek különbséget a semleges (köhögés) és pozitív érzelmeket kifejező (nevetés) hangok között.

VÁLASZ: A kutyák több vizsgálat szerint is képesek az emberi érzelmeket megkülönböztetni (Müller et al. 2015; Albuquerque et al. 2016; Correia-Caeiro et al. 2021), ezt két saját viselkedéstesztünk is igazolja (Turcsán et al. 2015; Kubinyi et al. 2020) és a gazdák is így vélekednek (Szánthó et al. 2017). A semleges és a pozitív érzelmek között a kutyák korábbi viselkedéstesztünkben különbséget tettek, két egyforma tárgy közül azt vitték oda a gazdáknak, amelyik irányába a gazda örömet fejezett ki és nem azt, ami iránt semleges volt (Turcsán et al. 2015). A „pozitivitás hatás” azt fejezi ki, hogy az idősödés során a pozitív érzelmek feldolgozása nem változik, a negatívaké viszont romlik. Emiatt az idősek kevesebb negatív érzelmet élnek meg (Reed és Carstensen 2012). Ennek a definíciónak megfelelt az, hogy az idős és a fiatal kutyák a semleges és a pozitív hangokra egyformán reagáltak, mert csak a negatív érzelmekkel szemben vártunk különbséget.

Egy másik problémakör az adatok statisztikai elemzése és ezen eredmények értelmezése. Egy különösen fájó példa, amikor a jelölt az egyik kérdőíves vizsgálat (7. fejezet) eredményeinél azt találja, hogy a felmért jellegek nem konzisztensek egymással, és ezt úgy kezeli, hogy kiválasztja azokat a jellegeket, amelyek legerősebben korrelálnak a kutyák korával. Ezek után nem meglepő, hogy az így kiválasztott jellegek már erős konzisztenciát mutattak (vö. közös háttér változó) és a belőlük számított skála szintén kapcsolatban volt a korrallal.

VÁLASZ: Ebben a vizsgálatban két célunk volt. Az egyik egy széles körben használt kérdőív belső konzisztenciájának vizsgálata. Problémásnak tartottuk, hogy a kutyák kognitív diszfunkciójának diagnosztizálására használt kérdőívben (CADES, Madari et al. 2015) úgy adnak össze pontszámokat, hogy az eljárást nem támasztja alá az egyes kérdések egymással való (szoros) kapcsolata, vagyis nincs adat a kérdőív skálák belső konzisztenciájáról (internal consistency, általában Cronbach's alpha-val (CA) adják meg). A magyar mintán elvégzett vizsgálatunk igazolta a gyanúkat, ami szerint a kérdések nem felcserélhetők egymással, egy skálán belül a kérdések nem függenek össze (alacsony CA), így véleményünk szerint hiba volt őket skálaként kezelni a korábbi vizsgálatokban. A másik célunk pedig az volt, hogy a CADES kérdőív kérdéseiből egy olyan skálát hozzunk létre, aminél nagy a belső konzisztencia és ezért a továbbiakban kor-függő változásokat mérő skálaként lehet használni. Ehhez logikus lépés volt azt megnézni, mely kérdések függenek össze leginkább a korrallal. Az általunk létrehozott skála tehát megbízhatóan méri az öregedés hatását.

Több vizsgálatnál kapcsolatban felmerül a kérdés, hogy a jelölt miért nem a mért kor adatokat használja, miért konvertálja azokat ordinális változóvá. A pl. a 30. oldalon felvetett magyarázat, miszerint a kor ordinális változóként való kezelésével lehetőség van a kvadratikusan hatások kezelésére statisztikai/matematikai szempontból hibás (bővebben lásd a Részleteknél).

VÁLASZ: Köszönöm a megjegyzést, egyetértek vele és az újabb statisztikai eljárásainkban már más módszereket alkalmazunk.

Több kísérlet is metodológiai problémától szenved. Megemlíthetem a 9. fejezet vizsgálatát is, ahol az idős és fiatal kutyák csoportja egymástól elkülönülten, időben egymás után volt tesztelve. Ez lehetetlenné teszi a kor és pl. az esetleges szezonális hatások elkülönítését.

VÁLASZ: Igen, egymástól elkülönülten teszteltük a kutyákat, mivel több vizsgálat épült egymásra és szervezési okokból nem tudtuk máshogy megoldani a tesztelést. Viszont a tesztelések mindkét csoportban több évszakban zajlottak, beltéren, és volt köztük 1 hónap átfedés (idősek: 2016. 12. 01 - 2017. 09. 16. és fiatalok: 2017. 08. 11 – 2017. 12. 19).

A genom elemzések eredményeinek értelmezése sem teljesen egyértelmű. (...) elsikkad az a fontos körülmény, hogy mindkét vizsgált kutya Magyarországról származik, ami a valószínűsíthetően közelebbi leszarmazási kapcsolatok (esetleg lokális adaptációk) miatt önmagában, a matuzsálemi kor megérésétől függetlenül is okozhatja csak e két kutyában megjelenő genetikai változatokat. Ezen alternatív magyarázat azonban könnyen kizárható, ha az összehasonlításra használt adatbázisban lennének más magyarországi kutyák is. (...) Ha az adatbázisban nincsenek más magyar kutyák, a közös származás hatása akkor is vizsgálható, nem magyarországi, de azonos területekről származó minták vizsgálatával.

VÁLASZ: Egyetértek, ez egy nagyon fontos korlát. Továbbmegyek: a problémán az sem segített volna jelentősen, ha a két kutyából az egyik nem magyar, hiszen két minta nagyon kevés. A vizsgálattal (csakúgy, mint a 14. fejezetben ismertetett GPS-essel, Ákos et al. 2014) elsősorban a módszer kidolgozása volt a célunk, és ez már a címben is jeleztük (Preliminary investigations...), valamint diszkutáltuk. A megjelent cikk híre azóta segítette a mintagyűjtést, többek között az USA-ból is kaptunk már mintát. Jelenleg további mintákat gyűjtünk, és ha legalább 8 összegyűlik, megismételjük a vizsgálatot.

Részletek

P5, p2b, l3t, "Taking this idea": this is a group selectionist argument (except the mention of relatives)

VÁLASZ: Köszönöm a megjegyzést.

P5, sec1.1: rather vague

P5, sec1: I am unsure if this is really needed.

VÁLASZ: Ha jól értem, a bíráló nem ért egyet az 1.1 fejezet létevel, mert nem találja célratörőnek. Az ötletem az volt, hogy etológusként a bevezetésben Tinbergen 4 kérdése alapján írjak az öregedésről. Az 1.1-es fejezet azt vizsgálja, hogy az öregedésnek van-e funkciója.

P12, p1b, l2-4t: So is this age median or mean? It does matter!

VÁLASZ: A hivatkozott cikk (Urfer et al. 2019) a becsült medián élettartamot (median (95% CI) estimated lifespan) adta meg.

P14, p2b: Inconsistency. How much time owners spend with dog can influence health span vs shared activities between owners and dogs decreasing with dogs' age reducing the quality of dog-owner relationship. But how this second statement relates to dogs' lifespan which is suggested by the first statement?

VÁLASZ: 1. állítás: A kutyával való foglalkozás befolyásolhatja az egészségesen töltött élethosszt és jólétet. 2. állítás: Az idősebb kutyákkal általában kevesebbet foglalkoznak a gazdák, ami rontja a kutya-gazda kapcsolat minőségét. A két mondat között az a kapcsolat, hogy ha a gazda, annak ellenére, hogy a legtöbben már keveset foglalkoznak az idős kutyájukkal, mégis foglalkozik a sajátjával, meghosszabbíthatja a kutya egészségesen és jólétben töltött idejét.

P14, p1b, l2-3t: A quoted statement without reference.

VÁLASZ: Personality is defined as "behavioural differences that are stable across time and situations". Ez a definíció a következő mondatban szereplő mindkét hivatkozásban megtalálható (Jones and Gosling 2005; Roberts et al. 2006), habár az idézőjel használata helytelen volt, mert az első cikknél ez a szó szerinti idézet: "personality traits—relatively enduring patterns of thoughts, feelings, and behavior" (Roberts, Walton, & Viechtbauer, 2006, p.1), a másodiknál ez: "personality can be defined as those characteristics of individuals that describe and account for consistent patterns of feeling, thinking, and behaving (Jones and Gosling 2005, p4).

P14, p1b, l5t, "lifestyle demographic factors": What does this mean?

VÁLASZ: Az értekezésben átfogóan demográfiai faktornak neveztük a független változókat, pl. a kort, nemet, ivartalanítottsági állapotot. Ezek közül a „lifestyle” olyan változókat foglal magában, mint hogy lakásban vagy kertben tartják-e a kutyát, milyen gyakran és mennyit sétáltatják, járnak-e vele kutyaiskolába.

P15, p2t, l2t: These methodological differences only make sense in questionnaire studies, but how one can trust these methods if they provide inconsistent results?

VÁLASZ: Az ellentmondások abból eredhetnek, hogy a szerzők különböző módszerekkel mérik a személyiségjegyeket (más kérdésekből alakítják ki pl. az „agresszió” jegyet), másként alakítják ki a korcsoportokat és figyelmen kívül hagyják, hogy bizonyos jegyek a középkorú egyedeknél érik el a csúcértéküket, tehát nem lineárisan változik a jegy a korrallal. A humán személyiségkutatások is kérdőíveket használnak, de ott már kialakultak sztenderd kérdéssorok egy-egy jegy vizsgálatára. A kutyák kutatásánál még nem tartunk itt, de ez nem a kérdőíves módszer megbízhatatlanságára utal.

P15, p3t, l1t: uncapitalised start of sentence

VÁLASZ: Dominance „dominance” helyett.

P15, p3-5t: It is unclear, how these three paragraphs connect to the previous ones. They deal with dominance, but no effect of age...

VÁLASZ: A 4.4 fejezetben 3 bekezdésre bontottam a dominanciára vonatkozó szakirodalmat. Az első definíciót ad, a második arról szól, hogy sok kutató vitatja a családi kutyák közt a dominancia létét, értelmezési keretét, és a 3. foglalkozik a korrallal kapcsolatos hatásokkal. „When hierarchy was detected, older dogs were found to be more often dominant than young individuals (Bonanni et al., 2017; Bonanni, Cafazzo, Valsecchi, & Natoli, 2010b; Cafazzo, Valsecchi, Bonanni, & Natoli, 2010; Mech, 1999; Trisko & Smuts, 2015) but it is yet unknown how age is related to leadership and personality.”

P18, l1-2b, "which means humans live six times longer than man as 82/13 = 6": 1) man -> dog, 2) 82/13 != 6

VÁLASZ: Elírtam, köszönöm a jelzést.

P19, p3b, l2t: "overooked" -> overlooked

VÁLASZ: Elírtam, köszönöm a jelzést.

P20, section 4.8: This section is as much about advantages as disadvantages, despite of its title.

VÁLASZ: A fejezet utolsó bekezdését (20. o) konklúzióknak szántam, tehát már nem a hátrányokról szól, hanem összefoglalja a fejezetet. Elmulasztottam külön címet adni neki, csak egy üres sorral jeleztem, hogy új gondolatkör kezdődik.

P25, p1b: (i) Oldest known dog died at 29 lived 130% longer than average while investigated methuselah dog died at 27 lived 135% longer? (ii) What do you compared the genome of the methuselahs to.

VÁLASZ: A publikációk általában fajtákra lebontva adnak meg átlag vagy medián várható élettartamokat. Például a franciaországi berni pásztorkutyák várható átlagéletkora 7,74 év (medián: 8.15). A West Highland white terrieré 11,89 év (medián: 12,93, Leroy et al. 2014). Mi keverékeket vizsgáltunk, japán adatok alapján a medián várható élettartam 15,1 év (Inoue et al. 2018). A 27 éves alanyunk tehát 80%-kal élt tovább, mint a japán keverékek várható életkora. A fajtatizta francia berni pásztorkutyákhoz képest pedig 250%-kal. A 25. oldalon megadott számok tehát pontatlanok konkrét hivatkozások nélkül. Célszerű lett

volna a japán adatokra hivatkozni, magyar adatok nem ismertek.

P27, I2-4b: It is not a surprise if the whole (sum) is correlating with the parts.

VÁLASZ: Szándékosan kerestük azokat a változókat, amik erősen korrelálnak a korrallal, mert ezekből szeretnénk kialakítani a "korral-összefüggő változások" (ARC, age-related changes) skálát.

P28, p1b, I2t: no reference added, "see 0 and 0"

VÁLASZ: Itt eredetileg kereszt-hivatkozás volt a szövegben a 4.2 és 7.3 fejezetre, amik leírják, milyen módon számítottuk ki a relatív kort. A kereszt-hivatkozás a szöveg egyik frissítésénél megszűnt, amit nem vettem észre, elnézést.

P28, I4-6b: Instead of using the relative age, why not enter age, weight and height separately into the models. Then a significant interaction between age and size would have indicated that size should be taken into account. Here you assume a priori that size has an effect.

VÁLASZ: Ezt a döntést azért hoztuk, mert enélkül a legidősebb korcsoportba nem jutottak volna be a nagytestű kutyák, mi pedig méret szempontjából kiegyensúlyozottabb csoportosításra törekedtünk. A növekvő kronológiai életkorral csökken a kutyák átlagos tömege, mivel a kistestűek felülreprezentáltakká válnak az idősebb korcsoportban. Ez nem azért történik, mert a kutyák lefogynak, ahogy megöregszenek, hanem a nehezebb kutyák között nagyobb a mortalitás. Itt megjegyezném, hogy az értekezésben a relatív kor kiszámításához használatos képlet a 12. oldalon (inch és font átváltási hiba miatt) rosszul szerepel. Helyesen: $13.62 + \text{height}(\text{cm}) * 0.03 - \text{weight}(\text{kg}) * 0.12$.

P30, caption Table 1: Why do you use different methods to determine the height of dogs (purebred: from standards, mixed bred: from actual measurement)? This way you lose a lot of information and introduce an artificial difference between purebred and mixed bred dogs.

VÁLASZ: Ebben a vizsgálatban két kérdőív adatait fésültük össze, és sajnos az elsőben még nem kérdeztük meg a kutyák tömegét és magasságát, ezért kénytelenek voltunk a fajtastandardra szorítkozni. Keverékeknél a gazdák adatait használtuk. Ugyanakkor az sem hiba, ha egy kutató a fajtastandardra hagyatkozik, mert egy másik, folyamatban lévő vizsgálatunk eredményei szerint a gazdák 20%-a a fajta paramétereire alapján egészen biztosan rossz adatot ad meg. (Igaz, utóbbi egy nemzetközi vizsgálat volt és nem kizárt, hogy sokan inch-ben és fontban adták meg az adatokat a kért cm és kg helyett, a magyar adatoknál alacsonyabb lehet ez a szám).

P30, top: Do you have actual weight measurement or this is also just estimated?

VÁLASZ: A két kérdőív közül az elsőnél nem kérdeztük meg a gazdákat a kutya magasságáról és tömegéről, de a másodikban mindkettőről.

P30, p2b: Do you have any actual data of size (height and weight) for purebred dogs? If yes, would you get the same results if you repeat the analyses with the actual measurements?

VÁLASZ: Igen, egy részükről van, hasonló eredményt kapunk. Az alábbi két táblázatban a „korral-összefüggő változások” (ARC) és a magyarázó változók kapcsolata látható, a kétféle korcsoport-kategorizálással:

1) Relative age: korcsoport-kategória fajtatípusánál standard várható élettartammal, keveréknél egyedi paraméterekkel számolva (ez jelent meg a cikkben).

2) Actual size relative age: korcsoport-kategóriák csak azokkal az adatpontokkal, ahol rendelkezésre állt méret és súly. Az aktuális méret és súly alapján számítottuk ki a várható élettartamot minden egyedre külön. Itt problémát jelent, hogy a túlsúlyos vagy sovány egyedek nem a fajtájukra jellemző várható élettartamot kapnak.

	df	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	18	62.689	.000	.590
Acoustic impairment	3	23.743	.000	.083
Visual impairment	3	10.785	.000	.040
Olfactory impairment	3	7.004	.000	.026
Training	1	1.961	.162	.002
Relative age	4	10.722	.000	.052
Relative age*training	4	3.407	.009	.017
Error	785			

(5. táblázat a Szabó et al. 2018 cikkben)

	df	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	18	50.387	.000	.622
Acoustic impairment	3	18.665	.000	.092
Visual impairment	3	7.028	.000	.037
Olfactory impairment	3	6.053	.000	.032
Training	1	2.446	.118	.004
Actual size relative age	4	10.683	.000	.072
Actual size relative age*training	4	2.626	.034	.019
Error	551			

P30, I2-4b: Having a quadratic effect of age has nothing to do with categorising dogs into age groups.

VÁLASZ: Úgy véltük, hogy ebben a helyzetekben indokoltabb a kategorizálás, mint a folytonos változó használata (esetünkre ezen az oldalon a 3. pont illik: Grace-Martin 2018). Emiatt nem lineáris kapcsolatokat kerestünk a korrallal, hanem csoportokat alkottunk inkább. Igaz, így veszítettünk el információt, de mivel a várható élettartam alapján történő kategorizálásban sok a zaj (pl. kövér kutyánál mást kapunk, mint soványnál, l. fent), kategorizálással jobban interpretálható választ kaphatunk a kérdéseinkre.

P31, p2t, I3-6t: I do not understand this categorisation. The reasons you mention here are those because of which you introduced relative age. Why do you need to loose even more information with this categorisation?

VÁLASZ: Mivel nem tudtuk, hogy milyen mintázat várható (pl. sokáig konstans és csak késői letörés van benne), ezért képeztünk belőlük csoportokat. A relatív kort azért használtuk, hogy az idős korcsoportban is legyenek nagy testű kutyák. (Mivel a nagytestűek, a megadott példában a német dog (Great Dane) várható élettartama 7-8 év, a kistestűeké (a példában a Bichon Bolognese) akár 15, ezért az idősek között várhatóan csak kistermetűek lettek volna).

P31, p1b, I6-7t: If you select the variables most correlated with age then it is not a surprise if you have an age effect.

VÁLASZ: Szándékosan kerestük azokat a változókat, amik erősen korrelálnak a korrallal, mert ezekből szerettük volna kialakítani a "korrallal-összefüggő változások" (ARC) skálát.

P31, p1b, I8t, "calculated the mean": over what?

VÁLASZ: Az általunk vizsgált CADES kérdőívnek (Madari et al. 2015, 2. táblázat) több doménje volt. Mindegyik doménből kiválasztottuk azt az egy kérdést (itemet), amelyik a legerősebben korrelált a korrallal. Az így kiválasztott kérdésekre kapott pontszámokat minden egyednél átlagoltuk. A kiválasztott kérdéseket

a 2. táblázatban félkövér betűvel kiemeltük.

P32, I2-13t: It is not surprising that you have a high consistency between these variables because all correlate with an underlying variable, the relative age.

VÁLASZ: Éppen azért választottuk ezt a módszert, mert egy magas belső konzisztenciájú skálát szerettünk volna létrehozni és ehhez fontos volt, hogy legyen egy közös háttérváltozójuk.

P32, I13t: How meaningfull is to calculate the mean of an ordinal variable? What's about the distributional properties of the data, how were the conditions of GLM fulfilled?

VÁLASZ: Ezt a módszert használják a pszichológusok skálaértékek számolásakor, mi is átvettük a személyiségkutató publikációnkban. Az első cikkünk, amiben ugyanígy számoltunk ki skálaértékeket, 2007-ben jelent meg (Hejjas et al. 2007). Ebben 13 kérdésből két skálát alkottunk, ordinális változók átlagolásával. A „Milyen gyakran fordul elő X viselkedés?” típusú kérdésekre a gazdák „soha, néha, gyakran, mindig” választ jelölhettek meg, amit 0-3 értékre kódoltunk át. Egyes kérdőíveknél megpróbálkoztak a kutatók azzal, hogy a gazda egy vonalzóval jelölhette meg, mennyire ért egyet egy állítással, de mivel sok kérdőívet papír formátumban töltenek ki az alanyok, az ilyen kérdőívek feldolgozása aránytalanul hosszú idő a pluszban nyerhető információhoz képest.

P32-35, Sec7.4: I am unsure of the results because of the statistical uncertainty. The reported trends are not very surprising, the effect of age would have been almost certain because of the choose of the variables.

VÁLASZ: Az volt az egyik célunk, hogy egy olyan, öregedéssel kapcsolatos skálát hozzunk létre, aminek magas a belső konzisztenciája, pont az alapján választottuk ki a változókat, hogy milyen erősen függenek össze a korrall.

P34-35, Figs 2, 3, 4: It would have been more informative to show SD instead of SE. SE with such a huge sample size is almost meaningless.

VÁLASZ: Máskor jobban figyelünk erre, köszönjük a javaslatot.

P36, p3t: Is their any relationship between age and level of sensory impairment?

VÁLASZ: A relatív korrall és a kronológiai korrall is összefüggés.

		chronological age	relative age	acoustic	visual	olfactory	sensory impairment
Spearman's rho chronological age	Correlation Coefficient	1.000	.979**	.624**	.613**	.381**	.610**
	Sig. (2-tailed)		.000	.000	.000	.000	.000
	N	1343	1206	1333	1329	1330	1343
relative age	Correlation Coefficient	.979**	1.000	.618**	.596**	.358**	.602**
	Sig. (2-tailed)	.000		.000	.000	.000	.000
	N	1206	1206	1198	1195	1196	1206
acoustic	Correlation Coefficient	.624**	.618**	1.000	.739**	.506**	.773**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000		.000	.000	.000
	N	1333	1198	1333	1321	1323	1333
visual	Correlation Coefficient	.613**	.596**	.739**	1.000	.574**	.760**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000		.000	.000
	N	1329	1195	1321	1329	1319	1329
olfactory	Correlation Coefficient	.381**	.358**	.506**	.574**	1.000	.471**
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000		.000
	N	1330	1196	1323	1319	1330	1330
sensory impairment	Correlation Coefficient	.610**	.602**	.773**	.760**	.471**	1.000
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000	.000	
	N	1343	1206	1333	1329	1330	1343

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

P36, p3t, I9t: The finding that every sensory impairment showed relation with problematic behaviour might be explained by that all is related to age.

VÁLASZ: Egyetértek. Itt is mediation analysis-t kellett volna használni, mint a 13. fejezetben.

P36, I5-6b: Are there any correlation among the different types of sensory impairment?

VÁLASZ: Igen, összefüggenek, a fenti táblázatban láthatók az értékek.

P54, I1t: The old and young dogs group were tested sequentially, that is effect of time cannot be separated from effect of age. How much time passed between the testing of the two groups?

VÁLASZ: A tesztelések mindkét csoportban több évszakban zajlottak, beltéren, és volt köztük 1 hónap átfedés (idősek: 2016. 12. 01 - 2017. 09. 16. és fiatalok: 2017. 08. 11 – 2017. 12. 19).

P58, I2b: What does "50-NA" mean?

VÁLASZ: Azok a kutyák kerültek az NA csoportba, amelyek 50-nél kevesebb próba alatt feladták a próbálkozást vagyis nem mentek el a tálakhoz és nem is tanulták meg a feladatot.

P62, p1-2b: It is unclear if these paragraphs are about only humans or animals too.

VÁLASZ: A 10.2 fejezet első két bekezdése emberekre vonatkozik. A 3. bekezdéstől szerepelnek kutyák („As in humans, the functions of the canine brain are known to decline with age...”)

P65, p1b, I7t: What does "dog recovered" mean?

VÁLASZ: A 66. oldalon megadott definíció („Latency to recover: time in milliseconds from latency to react until the dog started to turn away from the source of the sound. We stopped the observation after 60 seconds.”) alapján a “recover” azt jelenti, hogy a kutya (fejével/fülével) elfordul a hangforrástól. Valóban célszerű let volna a szó első előfordulásakor leírni a definíciót.

P65, p1b, I5b: Does this mean that all dogs heard all six stimulus sounds?

VÁLASZ: Igen, mindegyik kutyának lejátszottuk az összes hangot. Az első 3 hang után rövid szünetet tartottunk.

P66, p2b, I10b: I have the feeling that sound ID should also be a random effect in this model.

VÁLASZ: Minden alany ugyanazt a 6 hangot hallotta. Ha van is hatása a hangoknak, akkor az egyaránt érintette az időseket és fiatalokat, mert minden öreg és fiatal pont ugyanazt hallotta, ezért elhanyagolhatónak tartottuk a hatást.

P66, p2b, I3b: Why did you use 'dredge', instead simply entering these variables into the model? For adding sex, you certainly have enough degree of freedom.

VÁLASZ: Mivel nem voltak előzetes irodalmi adatok arra vonatkozóan, hogy mit lenne érdemes bevonni a modellbe, ezért egy exploratív kiinduló elemzést csináltunk, amibe több háttérváltozó és ezek interakciói is be lettek véve. Majd a dredge-el kerestük a parszimónikus modellt, amiben végül nem szerepelt az ivar, mivel nem volt jelentős hatása.

P67, p2t: This is a bit strange. (i) Sound ID should have been included in the model as random effect. (ii) Having no differences between two sounds in these analyses does not mean that sound ID does not have an effect. This is especially true here, where you performed these analyses on a, as far as I understand, restricted dataset, hence decreased the power of the test to be able to find differences.

VÁLASZ: Ha ezen a módon futtatjuk le a modellt, semmi nem változik. A próba számának van hatása, a 6.

próbában kevésbé reagálnak a kutyák, mint az 1-ben (habituálódnak – emiatt is tartottunk szünetet a 3. próba után).

P67, p1b: This text and Figure 10 do not seem to match. The text suggests that the only difference between young and old dogs is that old dogs reacted more slowly to the negative sounds. This is supported by the confidence intervals. On the other hand, in Figure 10 the only "outlier" is the young dogs' reaction to negative sounds. What's going on here?

VÁLASZ: Minket csak az érdekelt, hogy milyen különbség van a fiatalok és az idősök reakciói között. Csak a negatív kategóriában különböztek az idős és a fiatal kutyák, mert az idősök lassabban reagáltak a negatív hangokra, de más hangra nem. Ez összhangban van az irodalommal, ami szerint a pozitivitás hatás korral összefüggő idegrendszeri leépülés (az amygdalában), és a negatív ingerekre való csillapított válaszhoz vezet (Reed és Carstensen 2012).

P69, Table 10: It is unclear why you did not included two way interactions in this model. A significant interaction between sound category and dog age would have been a clear cut sign that dogs of different age react differently to the different sound types...

VÁLASZ: Megnéztük ezt is, de a dredge alapján interakciók nélkül jobb volt a modell.

P71, p2t: I am unsure if we can call these findings "age-related positivity effect". My reasons for this are as follows. (i) There were no differences between positive and neutral sound categories. (ii) According to Figure 10, the only difference is the young dogs' stronger response to negative sounds. So I would suggest to call these findings as age-related negativity effect. I am also questioning your suggestion that dogs are responding to emotions, because (i) they show no difference between neutral and positive stimuli and (ii) they may simply make a difference between fearful (your negative) stimuli and non-fearful (your neutral and positive) stimuli. In other words, your negative stimuli simply signal danger for them, while the other two ones are just not really interesting for them. The age difference can be explained by that older dogs already learned to ignore these danger signals, and/or, because of their lowered residual reproductive value, it is not worth paying strong attention towards their.

VÁLASZ: Az "age-related positivity effect" főleg 2003 óta használt kifejezés (Charles et al. 2003; Kennedy et al. 2004; Mather and Carstensen 2005).

A kritériumok, ami szerint egy hatás "age-related positivity effect", és aminek a mi kutatási eredményeink megfeleltek:

- relatív preferencia idősökben a pozitív ingerek iránt a negatívhoz viszonyítva
- a negatív érzelem lassabb feldolgozása
- pozitív és negatív közötti kontraszt

A semleges kategóriát azért használtuk, hogy lássuk, van-e általános hanyatlás az idősök képességeiben, az érzelmektől függetlenül.

P71, p3t: This paragraph nicely mixes two levels of explanation: the Emotional Selectivity Theory is a functional explanation (Tinbergen's why), while the aging-brain model is a typical mechanistic explanation (Tinbergen's how). The notion that "dogs are less likely to reflect upon their longevity" does not exclude the possibility that such a behaviour can have evolved which takes into account the future. An obvious example is the terminal investment from life history studies. The mechanism behind such behaviour can be the aging brain. These two hypotheses are not alternatives which necessary exclude each other.

VÁLASZ: Valóban, a két teória nem zárja ki egymást.

P84, p3t, l1t: You just cannot say, based on this study, that "females look at faces longer" because you

do not have a significant sex effect and you only find this effect in minority of dogs (only in the unspecified group).

VÁLASZ: Az előző bekezdésben ezt pontosan leírjuk: „Among dogs with ‘unspecified’ breed function, females observed the images longer”, tehát nem az összes szukáról állítottuk, hogy hosszabban nézték a képeket. 15 ilyen kutya volt, ebből 7 szuka. A következő bekezdés önmagában nézve valóban helytelen.

P85, p2t: An alternative explanation to brain damage is that older dogs have lowered metabolism meaning they are less motivated to eat.

VÁLASZ: Ez is lehetséges. Bár eddigi vizsgálatainkban egészséges kutyáknál nem találtunk különbséget a táplálék iránti motivációban (pl. Kubinyi and Lotchev 2020), az energiaszabályozás megváltozik idős korban, aminek elhízás és lefogyás is a következménye lehet (irodalmi szemle: Roberts and Rosenberg 2006; kutyáknál saját adat: Wallis et al. 2018).

P91, p2b, l14b: I have to mention that regression trees nowadays are considered as very sensitive to data. Deleting or adding just a few records can completely change their results.

VÁLASZ: Köszönöm a megjegyzést. Ez az adatsor 10.519 egyed adatait tartalmazta, és a regressziós fák mellett általános lineáris modelleket is futtattunk.

P93, p2t, l4t: Degree of freedom should be given as a subscript to the symbol of the statistic and not to its value.

VÁLASZ: Igen, itt sajnos valami félreértés történt, ami elkerülte a figyelmemet.

P95, l4b: It would be nice to have effect sizes, because with such a huge sample size almost everything can be significant.

VÁLASZ: Egyetértek, jó lett volna ezt is megadni. Az egyik ok, ami miatt a regressziós fákat használtuk, az volt, hogy lássuk, melyik változóknak van a legnagyobb hatása.

P95, l2b: Figure 2 is not relevant here.

VÁLASZ: Helyesen: Figure 18.

P96, p6t, l2b: Do you mean steeper instead of "stronger"?

VÁLASZ: Igen.

P109, Table 17: This table contains the same information as Table 3 on page 40. These two tables should have been combined into one table.

VÁLASZ: Egyetértek.

P109, p2b, l3b: The text refers back to Table 1, but that table show data about a seemingly different dataset.

VÁLASZ: Helyesen Table 17.

P109, l1b: Table 19 -> 18

VÁLASZ: Igen.

P112, l1-3b: The reported range of Cronbach's alpha does not match with the listed values.

VÁLASZ: Helyesen: 0.714-0.774.

P116, Table 19: Numbers in P and FDR columns touch each other, difficult to read.

VÁLASZ: Legközelebb erre jobban odafigyelünk.

P114, l1-3b: Good practice rerunning models after excluding outliers. I like this.

VÁLASZ: Köszönjük.

P115, l7b, "quadratic distribution": (i) What you refers to here is not a distribution, it is a relationship, a function. (ii) Strictly speaking you cannot say that this relationship is quadratic because (a) you did not test for a quadratic term and (b) your independent variables is an ordered factor (with unequal ranges) for which the function of quadratic is not defined. You might say you have dome shaped relationship or something similar.

VÁLASZ: Köszönjük a megjegyzést.

P117, p2b, l1t: "influences" is a too strong world here as it assumes, at least partial, causality. It's better to use correlates, co-varies.

VÁLASZ: Egyetértek.

P118, p2t, l2t: Results not presented, so why do you discuss this here? Gives the impression that you eagerly want to find an effect of age.

VÁLASZ: A megjelent cikkben (Wallis et al. 2020) az alsókálákra vonatkozó eredmények is benne voltak, az ábrák Mellékletben. Az értekezés szerkesztésekor rövidítés céljából az eredményeket kivettem, de a diskusszióban néhány erre vonatkozó mondat benmaradt.

P118, p3t: You did not show any relevant results for the relationship between age and fear/anxiety (actually showing no relation) still discuss their relation at length.

VÁLASZ: Ennek ugyanaz az oka, mint a fenti válasznál.

P119, p2t, l1-2t: How? Figure 21B clearly shows that only the oldest age group differed from others in the case of Responsiveness to training. That is, there is no peak! Again discussing the nothing over a whole paragraph.

VÁLASZ: Valóban.

P121, p2t, l1-4b: That's a very bold statement, given you are speaking around 1% of variance explained.

VÁLASZ: Igyekszünk majd a jövőben óvatosabban fogalmazni (bár itt is megemlítettük, hogy meglehetősen jelentéktelen a hatás: „albeit only one of them with a higher than one percent variance explained.”). Ebben a vizsgálatban 26 szignifikáns különbséget találtunk FDR korrekció után. Ebből egy érte el a „nagy” hatásnagyságot (>0.14 partial η^2 : a képezhetőség jeggyel erős kapcsolatban volt az, hogy hány feladatot tudtak végrehajtani a kutya). Egynek „közepes” hatásnagysága volt (>0.06 partial η^2 : a korcsoport közepesen erős kapcsolatban volt az aktivitás/ingerlékenység jeggyel). 7 változó hatásnagysága 0.01 alatt volt, vagyis a „kis” hatásnagyságot se érte el (0.01). Ezek az eredmények egyébként jellemzők a kérdőíves vizsgálatokra.

P132, Table 21: (i) What is "preferred running speed"? Preferred by who? (ii) "Relative distance covered", relative to what?

VÁLASZ: Helyesen: (i) a kutya átlagos futási sebessége; (ii) a gazda által megtett úthoz képest.

P133, p5b, l3-5t: Checking normality for n=5 or n=6??

VÁLASZ: Valóban, mivel alacsony az elemszám, csak nemparaméteres teszt indokolt.

P133, p5b, I5t: Why did not you use Spearman's correlations through?

VÁLASZ: Mint fent.

P135, I1-3t and P136, I2-4t: Sentences are the same.

VÁLASZ: Igen; köszönöm a megjegyzést.

P142, p4b, I2b: Figure "1" should be something else.

VÁLASZ: Helyesen: Figure 28.

P145, caption of Fig 29, I2b: Table "2" should be something else.

VÁLASZ: Helyesen: Table 23.

P147-149: The description of these analyses is unclear. I had to think quite a while to figure out how you can have predicted variables from a binomial test. The problem is with this approach that you cannot consider several variables at once. A possible way out from this situation might be the use of log-linear models on contingency tables.

VÁLASZ: Köszönöm a javaslatot.

P153, p2b, I6b: reference error

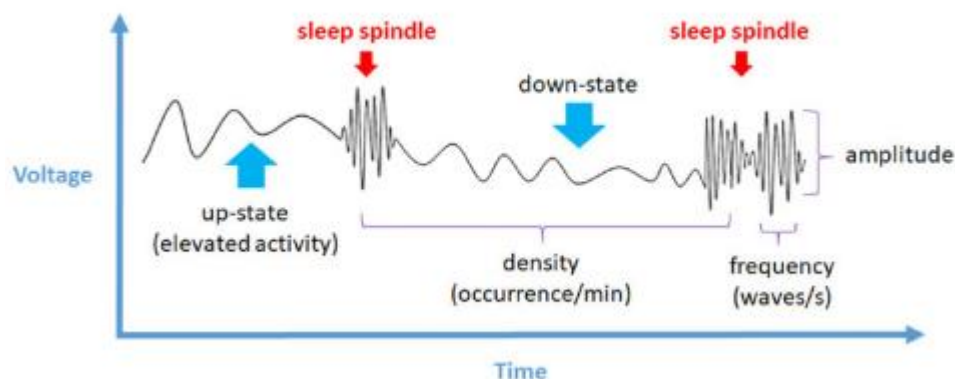
VÁLASZ: Sajnos a szövegek közötti hivatkozások megszűntek az egyik frissítésnél, ami elkerülte a figyelmem. Helyesen: Chapter 4.6 (The dog as a model for human aging).

P155, I1b: Why did you have the Cz electrode only active in 55.5% of cases?

VÁLASZ: Az adatbázis több év alatt állt össze, ez alatt fejlődött a poliszomnográfias módszer. Eleinte csak az Fz (frontal midline) elektródát tudta használni a kutatócsoport, de később a Cz-t is (central midline).

P156, p1t: Characteristics of spindles (density, amplitude, frequency) are not defined.

VÁLASZ: Illusztrácóként idemácsolom egy 2021-es review-nk (Iotchev and Kubinyi 2021) első ábráját:



P157, I2-5t: This can theoretically be done by including sex and reproductive status in the GLM below.

VÁLASZ: Modell optimalizáció előtt bevettük ezeket a változókat is a GLM modellekbe. A GLM-nél is szigorúbb kontrollt szerettünk volna elérni azzal, hogy ellenőriztük, eltér-e a kora a különböző nemű és ivartalanított állapotú egyedeknek.

P157, I10t: Why didn't you include the interaction between age and reproductive status and the three

way interaction too?

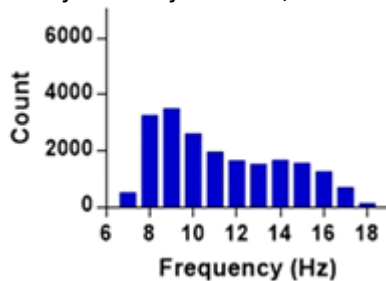
VÁLASZ: A statisztikai modelleket az irodalmon alapuló hipotézisek alapján építettük fel. A humán alvási orsók aktivitásában a progeszteronnak jelentős szerepe van (Driver et al. 1996; Baker and Driver 2007), így arra számítottunk, hogy a nemmel a kor (a menopauza miatt) és az ivartalanítás (ami megszünteti a normál hormonális aktivitást) lehet interakcióban. Nem ismerünk olyan irodalmat, ami szerint a kor és az ivartalanítás interakcióban hatna az alvási orsó aktivitására.

P157, I13t: Why did you use this Akaike criterion based decision here, why didn't you just remove all non-significant terms (except, main effects in significant interactions)?

VÁLASZ: Mi is több munkánkban használtunk backward elimination-t, de talákoztunk olyan irodalommal, ahol jobban ajánlják a kritérium-alapú modellszelekciót több okból, például azért, mert nem „gépiesen” kell elvégezni és ez az érvelés meggyőzött bennünket (Flom 2018).

P157, p1t, I6-9b: Did your data support this distinction, i.e. did you have a gap (a valley) in the histogram of spindle frequencies at around 13 Hz?

VÁLASZ: A 13 Hz-es határ elterjedt a humán irodalomban, de a kutyáknál is megfigyelhető 13 Hz-nél a szétválás. Az alábbi ábra (lotchev et al. 2019) Figure 1B másolata. Ugyanakkor az alacsonyabb frekvenciájú csúcs jóval kifejezettebb, mint a magasabb frekvenciájú.



P157, p1t, I2-3b: How many data points were excluded?

VÁLASZ: 1 alanyt zártunk ki a kor vs lassú orsó amplitúdó összehasonlításból (szuka, Cz elektróda). Két alanyt zártunk ki a nem vs gyors orsó amplitúdó összehasonlításból (szuka és kan, Fz elektróda).

P157, p1t: I guess you have multiple spindles measured for each subject. How were these entered into the analyses? Did you average them within subjects?

VÁLASZ: A frekvencia és amplitúdó adatokat mérésenként átlagoltuk az egyedekre vonatkozóan. Az orsó denzitást úgy számoltuk ki, hogy a non-REM alvás alatti orsók előfordulásának számát elosztottuk a non-REM alvás perceinek számával.

P157, section 16.4: (i) Does this mean that you could not find any effects on general spindle characteristics, i.e. when you did not separate spindles into fast and slow? (ii) It would have been nice to show effect sizes here, how much of the variances are explained by these models. (iii) Any adjustment for false discovery rate?

VÁLASZ: (i) Elvégeztük a statisztikai elemzéseket az orsókkal is anélkül, hogy két típusra osztottuk volna őket, ezek az elemzések a lotchev et al., 2019 cikk Mellékletében megtalálhatók. Mivel az ábrán is látható, hogy az orsók többsége lassú, ezért ugyanazokat az eredményeket kaptuk, mint a lassú orsóknál. (ii) Úgy véltük, hogy a Wald-Chi négyzet teszt értéke jó indikátor, de azóta megváltozott a véleményünk és a legutóbbi cikkünk mellékletében (lotchev et al. 2020) inkább a 95% CI intervallumokat mutattuk be. (iii) Több munkánkban alkalmazunk Bonferroni vagy FDR korrekciót, de ennél a publikációnál az első szerző felhívta a figyelmünket arra, hogy a szakirodalomban vitatják ezt a megközelítést, és csak olyan esetekben

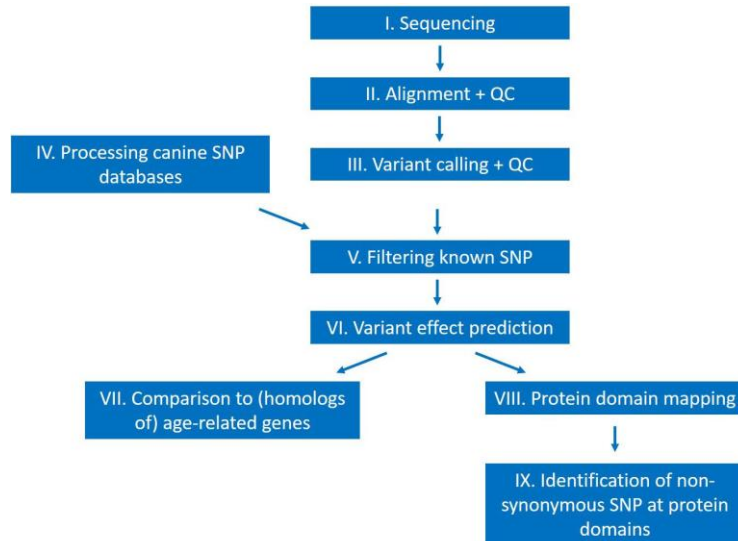
ajánlják, ahol kifejezetten sok az összehasonlítás (GWAS, fMRI, pl. Rothman 1990; Perneger 1998).

P160, Abstract, I1-5b: Interesting idea!

VÁLASZ: Köszönjük.

P164, Fig 34: Bottom of figure is missing.

VÁLASZ: Valóban, két sor lemaradt:



P165, p3t: The high level of overlap in SNPs and indels can be resulted from the fact that both subjects were of Hungarian origin, i.e. they might share a more common history than other dogs in the databases. Do the databases contain dogs from Hungary? If yes then those genomes could help to eliminate this possibility.

VÁLASZ: Igen, az adatbázis tartalmazott magyar fajtájú kutyákat (vizsla, komondor). Sok olyan fajta volt az adatbázisban, amelyek nagyon népszerűek Magyarországon (pl. német juhászkutya, border collie, beagle, tacsó, golden retriever, labrador retriever), ezért elképzelhető, hogy a magyarországi keverék kutyák felmenői között előfordultak ezek a fajták. Az adatbázisban keverék kutyák is szerepelnek több kontinensről. Jó ötlet megnézni, hogy tőlük miben különböztek a kutyák, bár azt várjuk, hogy sokkal több mindenben, mivel kevesebb kutyában kevesebb génváltozat fordulhat elő. A cikkben ismertetett eredményeink csak előzetesek, amit a címben is jeleztünk. Folyamatosan keresünk idős állatokat, ebben a cikk megjelenése is segített, mert utána az USA-ból is jelentkezett idős kutya gazdája.

P168, p1t, I3-9t: This makes no sense. Do you suggest that your two samples have many overlapping variants because both of them are very different from the reference genome? This might only be true if the possibility of being different is limited, but this is not the case here! A more plausible explanation for the high level of overlapping can be the more closely shared genetic history between these two dogs, both of which are of Hungarian origin.

VÁLASZ: Idézet a cikkből. "A large part of these short genetic variants overlapped between the two samples. This can be explained by the origin of the reference genome: the dog reference genome is originated from a female boxer and therefore it is not surprising that the mixed-breed individuals analyzed in this study carried different alleles at many loci. Therefore, the majority of the SNP and indel variants (and most likely other types of genetic variants as well) were shared between our two old subjects."

A legtöbb SNP mutáció (és ezen a ponton még nem vizsgáltuk a korról összefüggésbe hozható SNP-eket),

amit detektáltunk megvolt mind a két egyedben. Ennek az az oka, hogy az SNP-ket csak a referencia genomhoz viszonyítva tudtuk detektálni, tehát ahol eltér Buksi (27 éves) DNS-e a referencia genomtól, ott SNP-t detektálunk (ugyanaz Kedvessel, a 22 éves kutyával). Sok így detektált SNP megvolt mindkét kutyában, aminek az az oka, hogy ez a két kutya magyar keverék, míg a referencia genom egy fajtatiszta boxer volt. A boxerhez hasonlítva, a magyar keverékekben várhatóan nagy számban lesznek olyan mutációk, amelyek megvannak minden itthoni egyedben. Mi nem azt állítjuk, hogy azért hasonlítanak egymásra, mert különböznek a referencia genomot adó egyedtől. Azért hasonlítanak egymásra, mert mind a kettő magyarországi keverék kutya, ahogy a bíráló is írta. Lehet, hogy a megfogalmazás félreérthető volt, de ezt akartuk mondani mi is.

Ugyanakkor a cikket a korral összefüggő "matuzsálem gének" miatt írtuk, amiket úgy kaptunk meg, hogy elemeztük milyen szerepe lehet a mutációknak (akár közös a két kutyában a mutáció, akár nem) az öregedésben; összehasonlítottuk őket több, mint 850 másik kutyával és így kaptuk meg azokat az SNP-ket és géneket, amelyek nagy valószínűséggel az öregedéssel hozhatók kapcsolatba (feltételes módban írva, mert a 850+ fiatal egyed jó elemszám, de a 2 idős - egyelőre - még nem, az alanygyűjtés folyamatban van).

P171, p1t: Did you extract those genes that were affected by novel missense mutations in both subjects, but not necessarily by the same mutations? The same question also stands for pathways.

VÁLASZ: Először azonosítottuk az átfedő mutációkat, majd utána kerestünk géneket. Az „átfedő gének” olyan génekre utalnak, melyekben az SNP-k is átfedtek. A „genetic pathway” esetében megnéztük az összes gént, amelyben új misszensz mutáció volt (a ~850 átlagos élethosszú állatban nem volt benne). Ennél az elemzésnél kitértünk néhány olyan génre is, amelyek a funkciója alapján érdekes volt, de csak az egyik vagy csak a másik kutyában voltak meg az érintett mutációk. Ugyanakkor a Diskusszióban külön megnéztük a négy legérdekesebb gént is, amelyek több ilyen típusú misszensz mutációt is tartalmazott mindkét egyedben (ugyanazok az SNP-k voltak meg mindkét kutyában). Idézet a cikkből: „Interestingly, in the case of the four genes (ENSCAFG0000002184, ENSCAFG0000002366, ENSCAFG00000009496, ENSCAFG00000018626) that included multiple shared SNPs between the two Methuselah dogs, the missense SNPs were close to each other (within 3-60 bp).”

P171, p1b, l4t: I don't think so, see my comments above on Hungarian origins.

VÁLASZ: A hivatkozott mondat: „The dogs sequenced for this study were unrelated mixed-breeds, suggesting that the mutations detected in both of them are relevant.” Egy régió keverék kutyái valóban közelebb állnak egymáshoz, mint egymástól távoli régiók kutyái. (A kutyák lakóhelye, Ócsa és Sárrétudvari egyaránt az Alföldön van, egymástól 172 km-re). Mi is előzetes eredménynek tartjuk, amit találtunk, és folyamatosan gyűjtjük a 20 év feletti kutyákat, hogy nagyobb elemszámmal megismételhessük ezt a vizsgálatot.

P173, p2b, l3-5b: This is an overly optimistic statement. As I pointed out above, the similar responses might have a common evolutionary reason, i.e an adaptation to decreasing residual reproductive value of life with age. But this adaptation must not be emerge by the same mechanisms in humans and dogs.

VÁLASZ: A hivatkozott mondat: „Similarities in emotional processing between humans and dogs may imply analogous changes in subcortical emotional processing in the canine brain during aging.” Számomra nem világos, mi zárja ki (miért “must not be emerge”) a két szociális emlősfaj közötti hasonló érzelemfeldolgozási mechanizmust.

P173, l2b: Your experimental design was unable to investigate this because you did not have no-face control. This statement would have been supported by a significant interaction between face/no face treatment and age.

VÁLASZ: Négy ingerünk volt: humán portré, humán profil, kutya portré és kutya profil. A kutyákat

fejformájuk, fajtájuk funkciója és koruk alapján hasonlítottuk össze. A hivatkozott állításban az is elhangzik, hogy az idős kutyák szenzomotoros okokból is lassabban közelíthették meg a képeket (“due to changes in facial perception or due to a decline in sensorimotor functions”).

P174, p3t, l6-7t: Over simplified statement. Correctly: “older dogs were PERCIVED BY THEIR OWNERS TO BE calmer...”

VÁLASZ: Egyetértek, kimaradt a „perceived” szó.

P175, l5-7t: Do not forget, these results based on only one group.

VÁLASZ: Írom, hogy csak egy háztartás hat kutyáját mértük: „We obtained high-resolution spatio-temporal GPS trajectory data (823,148 data points) from six dogs belonging to the same household and their owner during fourteen, 30-40 min unleashed walks.” Ez a vizsgálat elsősorban módszertani okokból készült. Azóta mintegy 80, különböző háztartásban élő kutyáról gyűjtöttünk még adatokat, az elemzés folyamatban van.

P176, p1b, l1t: Why “Firstly”? Strong discrepancy between the start of this paragraph and the previous one.

VÁLASZ: Valóban, itt kimaradt egy mondat arról, hogy miért jó modell a kutya az öregedés vizsgálatához.

P183, l1-2t: This sentence makes no sense.

VÁLASZ: „Voxel-based morphometry of the aging to the changes in the size of the lateral cerebral ventricles.” Helyesen: „Voxel-based morphometry of the aging brain shows changes in the size of the lateral cerebral ventricles.” Vizsgálatunk szerint (Gunde et al. 2020) mindkét agyfélteke agykamrái kb. 50%-kal nagyobb térfogatúak lettek négy év alatt fMRI vizsgálatra kiképzett kutyáknál, ennek ellenére változatlanul a kívánt mértékben teljesítették a feladatot, noha az agykamratágulatról azt tartják, hogy a kognitív funkciók romlásával jár együtt.

P185, p1t: I have some doubt about the success of this project. RNA decays very quickly.

VÁLASZ: A tetemeket a halál időpontjához képest 4 órán belül dolgozzuk fel. A mintákat egyrészt mélyfagyasztjuk, kisebb részben RNAlater-ben tároljuk. Beküldtünk két publikációt, amikben az RNS mintákkal dolgoztunk, külföldi partnerek is dolgoznak postán kiküldött mintáinkkal, a visszajelzéseik pozitívak, és ezek alapján biztosan állíthatom, hogy jó minőségben sikerül megőriznünk a mintákban az RNS-t.

Irodalomjegyzék:

Ákos Z, Beck R, Nagy M, et al (2014) Leadership and Path Characteristics during Walks Are Linked to Dominance Order and Individual Traits in Dogs. PLoS Comput Biol 10:e1003446.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003446>

Albuquerque N, Guo K, Wilkinson A, et al (2016) Dogs recognize dog and human emotions. Biol Lett 12:20150883. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2015.0883>

Baker FC, Driver HS (2007) Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. Sleep Med 8:613–622. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.09.011>

Block J (2011) The Q-sort method in personality assessment and psychiatric research. Charles C Thomas Publisher

Charles ST, Mather M, Carstensen LL (2003) Aging and Emotional Memory: The Forgettable Nature of Negative Images for Older Adults. J Exp Psychol Gen 132:310–324. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.132.2.310>

Correia-Caeiro C, Guo K, Mills D (2021) Bodily emotional expressions are a primary source of information

- for dogs, but not for humans. *Anim Cogn*. <https://doi.org/10.1007/s10071-021-01471-x>
- Doherty TJ (2003) Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 95:1717–27. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00347.2003>
- Driver HS, Dijk DJ, Werth E, et al (1996) Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 81:728–735. <https://doi.org/10.1210/jc.81.2.728>
- Flom P (2018) Stopping stepwise: Why stepwise selection is bad and what you should use instead. <https://towardsdatascience.com/stopping-stepwise-why-stepwise-selection-is-bad-and-what-you-should-use-instead-90818b3f52df>. Accessed 22 Mar 2021
- Grace-Martin K (2018) 3 Situations when it makes sense to Categorize a Continuous Predictor in a Regression Model - The Analysis Factor. <https://www.theanalysisfactor.com/3-situations-when-it-makes-sense-to-categorize-a-continuous-predictor-in-a-regression-model/>. Accessed 23 Mar 2021
- Gunde E, Czeibert K, Gábor A, et al (2020) Longitudinal Volumetric Assessment of Ventricular Enlargement in Pet Dogs Trained for Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Studies. *Vet Sci* 7:127. <https://doi.org/10.3390/vetsci7030127>
- Hejjas K, Vas J, Topal J, et al (2007) Association of polymorphisms in the dopamine D4 receptor gene and the activity-impulsivity endophenotype in dogs. *Anim Genet* 38:629–633. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2007.01657.x>
- Inoue M, Kwan NCL, Sugiura K (2018) Estimating the life expectancy of companion dogs in Japan using pet cemetery data. *J Vet Med Sci* 80:1153–1158. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0384>
- lotchev IB, Kis A, Turcsán B, et al (2019) Age-related differences and sexual dimorphism in canine sleep spindles. *Sci Rep* 9:. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46434-y>
- lotchev IB, Kubinyi E (2021) Shared and unique features of mammalian sleep spindles – insights from new and old animal models. *Biol Rev* brv.12688. <https://doi.org/10.1111/brv.12688>
- lotchev IB, Reicher V, Kovács E, et al (2020) Averaging sleep spindle occurrence in dogs predicts learning performance better than single measures. *Sci Rep* 10:22461. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80417-8>
- Jones AC (2008) Development and validation of a dog personality questionnaire. The University of Texas at Austin
- Jones AC, Gosling SD (2005) Temperament and personality in dogs (*Canis familiaris*): A review and evaluation of past research. *Appl Anim Behav Sci* 95:1–53. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2005.04.008>
- Kennedy Q, Mather M, Carstensen LL (2004) The Role of Motivation in the Age-Related Positivity Effect in Autobiographical Memory
- Kubinyi E, lotchev IB (2020) A Preliminary Study toward a Rapid Assessment of Age-Related Behavioral Differences in Family Dogs. *Animals* 10:1222. <https://doi.org/10.3390/ani10071222>
- Kubinyi E, Szánthó F, Gilmert E, et al (2020) Human Expressions of Object Preference Affect Dogs' Perceptual Focus, but Not Their Action Choices. *Front Psychol* 11:588916. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.588916>
- Leroy G, Phocas F, Hedan B, et al (2015) Inbreeding impact on litter size and survival in selected canine breeds. *Vet J* 203:74–78. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.11.008>
- Madari A, Farbakova J, Katina S, et al (2015) Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the CAnine DEmentia Scale (CADES). *Appl Anim Behav Sci* 171:138–145. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2015.08.034>
- Mather M, Carstensen LL (2005) Aging and motivated cognition: The positivity effect in attention and memory. *Trends Cogn. Sci.* 9:496–502
- Miklósi Á, Turcsán B, Kubinyi E (2014) The Personality of Dogs. In: *The Social Dog*. Elsevier, pp 191–222
- Müller CA, Schmitt K, Barber ALA, Huber L (2015) Dogs can discriminate emotional expressions of human

- faces. *Curr Biol* 25:601–605. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.12.055>
- Perneger T V. (1998) What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 316:1236–1238. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7139.1236>
- Reed AE, Carstensen LL (2012) The theory behind the age-related positivity effect. *Front Psychol* 3:1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00339>
- Roberts BW, Walton KE, Viechtbauer W (2006) Patterns of mean-level change in personality traits across the life course: A meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Bull* 132:1–25. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.132.1.1>
- Roberts SB, Rosenberg I (2006) Nutrition and aging: Changes in the regulation of energy metabolism with aging. *Physiol. Rev.* 86:651–667
- Rothman KJ (1990) No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*. <https://doi.org/10.1097/00001648-199001000-00010>
- Szabó D, Miklósi Á, Kubinyi E (2018) Owner reported sensory impairments affect behavioural signs associated with cognitive decline in dogs. *Behav Processes* 157:354–360. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2018.07.013>
- Szánthó F, Miklósi Á, Kubinyi E (2017) Is your dog empathic? Developing a Dog Emotional Reactivity Survey. *PLoS One* 12:e0170397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170397>
- Tingley D, Yamamoto T, Hirose K, et al (2015) mediation: Causal Mediation Analysis. R package version 4.4.4
- Turcsán B (2014) Personality studies in dogs. PhD Thesis, Eötvös Loránd University
- Turcsán B, Szánthó F, Miklósi Á, Kubinyi E (2015) Fetching what the owner prefers? Dogs recognize disgust and happiness in human behaviour. *Anim Cogn* 18:83–94. <https://doi.org/10.1007/s10071-014-0779-3>
- Urfer SR, Wang M, Yang M, et al (2019) Risk Factors Associated with Lifespan in Pet Dogs Evaluated in Primary Care Veterinary Hospitals. 1–8. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6763>
- Wallis LJ, Range F, Müller CA, et al (2014) Lifespan development of attentiveness in domestic dogs: Drawing parallels with humans. *Front Psychol* 5:1–13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00071>
- Wallis LJ, Szabó D, Erdélyi-Belle B, Kubinyi E (2018) Demographic Change Across the Lifespan of Pet Dogs and Their Impact on Health Status. *Front Vet Sci* 5:200. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00200>
- Wallis LJ, Szabó D, Kubinyi E (2020) Cross-Sectional Age Differences in Canine Personality Traits; Influence of Breed, Sex, Previous Trauma, and Dog Obedience Tasks. *Front Vet Sci* 6:493. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00493>

Budapest, 2021. március 23.

Dr. Kubinyi Enikő
eniko.kubinyi@ttk.elte.hu