

dc\_1964\_21

MTA Doktori Értekezés

**Fiziológiás és pathológiás állapotfüggő agyi aktivitások  
mechanizmusai**

Dr. Lőrincz László Magor

SZTE TTIK Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék



2022

## I. Bevezetés

Már a korai elektroencefalogram (EEG) regisztrációk során felfigyeltek arra a tényre, hogy az agyi elektromos aktivitás állapotfüggő. Hans Berger megfigyelte, hogy a szem lehunyását követő nyugodt ébrenléti állapotban az okcipitális EEG-n 8-12 Hz frekvenciájú hullámok jelennek meg, amelyeket elsőrendű, vagyis  $\alpha$  hullámoknak nevezett el, feszült figyelem esetén viszont egy kisebb amplitúdójú, de nagyobb frekvenciájú aktivitás dominál. Az alvás-ébrenléti ciklus (AÉC) különböző fázisaiban regisztrált EEG hullámok számottevő eltérést mutatnak a különböző állapotok között. Általában elmondható, hogy a különböző EEG hullámok amplitúdója növekedik, frekvenciája pedig csökken az ébrenlét csökkenésével. Figyelemre méltó tehát, hogy agyunk szenzoros bemenetek nélkül is képes változatos, állapotfüggő és rendkívül strukturált aktivitás-mintázatokat generálni. A különböző EEG hullámok számos fiziológiai folyamatban játszanak fontos szerepet. Az EEG hullámok keletkezése alapján véve neuronális szinkronizáción alapul, viszont ez az egybehangolt neuronális aktivitás hatással van a hálózat számos alkotóelemének aktivitására, ezért keletkezésük sejtes és hálózati mechanizmusainak megértése mind alapkutatósi, mind pedig klinikai szempontból igen fontos feladat. Számos humán vizsgálat és állatkísérlet irányult az említett mechanizmusok feltárására. A neuronális állapotfüggés tetten érhető mind makroszkópikus (EEG), mind pedig az egyedi neuronok elektromos aktivitásának szintjén. Mivel az EEG regisztrációkor a jelek nagy részét a neokortikális neuronok aktivitása határozza meg, az ezek háttérében zajló sejtes és hálózati mechanizmusok feltárása érdekében legtöbbször a neokortikális neuronok, illetve a velük kapcsolatban levő agyi területek neuronjainak aktivitását monitorozzák.

A szenzoros periféria, az agytörzs, a bazális ganglionok és az előagy komplex neuronhálózatai közé ékelődött thalamikus magvak funkciói rendkívül sokfélék, de közös vonásuk, hogy az agyműködésünket adaptív működésre hangolják ébrenlét alatt és kapuzzák alvás alatt. A régi nézet, amely szerint a thalamusz egy egyszerű átkapcsoló állomás, napjainkban idejétmúltnak számít, kiderült ugyanis, hogy a bemeneteinek megfelelő-szelekciója és a kimenetek hangolása közé egy dinamikus és kölcsönös kérgi párbeszéd illeszkedik, amelynek során komplex működéseket koordinál. A thalamikus neuronok tüzelési módja membránpotenciál függő: hipopolarizált membránpotenciál értékek esetén tónusos,

dc\_1964\_21

hiperpolarizált membránpotenciál mellett egy küszöb alatti  $\text{Ca}^{2+}$  áram átmeneti lassú depolarizációt, ún. alacsony küszöbű akcióspotenciált hoz létre, amely viszont nagyfrekvenciás  $\text{Na}^+$  akciós potenciál kisüléssorozatát vált ki. A kisüléssorozatok intinszek ritmikus aktivitást eredményeznek, aminek különböző fiziológias és pathológias oszcillációkban fontos szerepe lehet. Az állapotfüggő membránpotenciál változások hátterében neuromodulatórikus mechanizmusok szerepelnek. Számos tanulmány jutott arra a következtetésre, hogy a különböző agyi régiók heterogén neuronhálózatának aktivitása jelentős állapotfüggést mutat a spontán neuronális aktivitás, szenzoros válaszok, a serkentés és a gátlás arányának tekintetében. Munkánk során arra törekedtünk, hogy lehetőség szerint a neuronális aktivitás monitorozását nem altatás rezsimben, hanem éber állatokban végezzük. Az *in vitro* túlélő agyszeletekben kapott eredményeket minden esetben szabadonmozgó, vagy immobilizált, éber állatokban történt neuronális aktivitás monitorozásával ellenőriztük. Megvizsgáltuk a nyugodt ébrenlét  $\alpha$  és infralassú oszcillációk és a szendergés alatti  $\theta$  oszcillációk thalamikus mechanizmusait, a lassú hullámú alvás neocortikális heterogenitásának mechanizmusait és a kérgi szenzoros információfeldolgozást befolyásoló neuromodulatórikus hatásokat. A pathológias aktivitások közül az absence epilepsziára jellemző tüske-hullám kisülések létrejöttében fontos szerepet játszó intrinszek és szinaptikus thalamokortikális mechanizmusokat vizsgáltuk.

dc\_1964\_21

## II. Célkitűzések

1. A thalamokortikális neuronális aktivitás állapotfüggésének meghatározása ébrenlét alatt
2. Az  $\alpha$  oszcillációk keletkezési mechanizmusainak feltárása a thalamuszban
3. Az  $\alpha$  oszcillációk a thalamikus hálózat aktivitására gyakorolt hatásának feltárása
4. Az infralassú oszcillációk keletkezési mechanizmusainak feltárása a thalamuszban
5. A kolinerg neuromoduláció agykérgi alvási lassú oszcillációra gyakorolt hatásának feltárása
6. A szerotoninerg neuromoduláció szaglókérgi szenzoros információfeldolgozásban betöltött szerepének tisztázása
7. Az agytörzsi raphe mag és a laterális hipothalamusz kölcsönhatásainak szerepe az ébrenlét fenntartásában
8. Az intrinszek és hálózati thalamokortikális mechanizmusok szerepei az absence epilepszia tüske-hullám kisüléseinek generálásában

dc\_1964\_21

### III. Anyagok és módszerek

- Kísérleti állatok: macskák, Wistar patkányok, GAERS patkányok, C57/Bl6 egerek, GAD-GFP egerek, Stargazer egerek, SERT-cre egerek, VGAT-cre egerek, Ai9 egerek
- Mezőpotenciál, extracelluláris és intracelluláris regisztráció szövetszövetben
- Cell-attached és whole cell patch-clamp regisztráció *in vitro* túlélő agyszeletben
- Extra- és intracelluláris regisztráció altatott és éber állatokból
- EEG, lokális mezőpotenciál és thalamikus egysejtaktivitás regisztráció lokális mikrodialízises anyagbeadással kombinálva éber macskákban
- Sokcsatornás Si-elektrodás extracelluláris elvezetés éber állatokból
- Juxtacelluláris regisztráció azonosított neuronokból éber állatokban
- Pupilometria
- Optogenetika
- Neuronális nyomjelző módszerek: PRV-cre retrográd virális konstrukció használata
- Immunhisztokémiai módszerek
- Fluoreszcens mikroszkópia
- Statisztikai módszerek kvantitatív analízishez

#### IV. Eredmények és következtetések

1. A jelölt éber egereken vizsgálta a thalamikus neuronális állapotfüggését. Kiderült, hogy a morfológiailag és fiziológiailag azonosított thalamokortikális sejtek aktivitása az ébrenlét mértékével egyenesen arányosan, a fiziológiailag azonosított lokális interneuronoké pedig fordítottan arányosan változik. *In vitro* és *in vivo* elektrofiziológiai vizsgálatokkal bebizonyította, hogy a thalamokortikális neuronok egy része az irodalomból ismert tónusos és alacsony küszöbű kisüléssorozatos tüzelésen kívül nyugodt ébrenlét állapotában magas küszöbű kisüléssorozatos tüzeléssel jellemezhető.
2. A jelölt *in vitro* és *in vivo* elektrofiziológiai módszerek kombinációjával meghatározta az  $\alpha$  oszcillációk keletkezésének celluláris és hálózati mechanizmusait a thalamuszban, illetve ezek lehetséges szerepét a vizuális percepcióban. Kiderült, hogy az  $\alpha$  hullámok alatt ritmikusan aktív thalamokortikális neuronok serkentik a lokális interneuronokat, amelyek fázikusan gátolják a tónusosan tüzelő thalamokortikális neuronokat. A gátlás időzítését a lokális interneuronok membránpotenciálja határozza meg.
3. Intracelluláris regisztráció és farmakológiai módszerek kombinációjával a jelölt kimutatta az agyi infralassú oszcillációk thalamikus mechanizmusait. Az infralassú oszcillációk vélhetően a thalamikus asztrocitákból származó ATP adenzinná való konvertálása során keletkeznek.
4. A jelölt feltárta a kolinerg neuromoduláció agykérgi alvási lassú oszcillációra gyakorolt hatását és meghatározta ennek sejt-specifikus aspektusait.
5. A jelölt *in vivo* és *in vitro* elektrofiziológiai módszerek és optogenetika kombinációjával meghatározta a szerotoninerg neuromoduláció szaglókérgi hatásait. Kiderült, hogy a szerotonin a szaglókéreg principális neuronjaira gátló-, lokális interneuronjaira pedig serkentő hatással. Az is kiderült, hogy a dorzális raphé mag szerotoninerg neuronjainak specifikus stimulációja csökkenti a szaglókérgi neuronok spontán aktivitását, de a szagingerekre adott válaszokat nem befolyásolja.
6. A jelölt vizsgálta az agytörzsi raphé mag és a laterális hipothalamusz kölcsönhatásainak szerepe az ébrenlét fenntartásában. Kiderült, hogy a laterális hipothalamusz gátló projekciói a raphé mag GABAerg neuronjait GABA<sub>A</sub> receptorok által gátolják, szerotoninerg neuronjait pedig AMPA/KA glutamát receptorok által serkentik. A GABAerg neuronok gátlása

dc\_1964\_21

diszinhibíciót eredményez a raphé mag neuronjainak többségében, így a laterális hipotalamikusan gátlás alvásból ébredést eredményez.

7. Az absence epilepszia tüske-hullám kisülései létrejöhetnek egyrészt a thalamikus neuronok intrinszek ritmikus kisüléssorozatainak hatására vagy thalamokortikális hálózati mechanizmusok által is. Azt tapasztaltuk, hogy az intrinszek ritmikus kisüléssorozatos tüzelés inaktivációja a primer szomatoszenzoros thalamikus relémagban nem állította le a rohamokat, viszont a nucleus reticularis thalami vagy a primer szomatoszenzoros kéreg hasonló kezelése a rohamok gátlásához vezetett. Szimultán sokcsatornás thalamokortikális elvezetések során azt tapasztaltuk, hogy a szomatoszenzoros kéreg roham iniciációs zónájának aktivitásnövekedése számottevően serkenti a nucleus reticularis thalami neuronjait, ami egy előrecsatolt gátlás formájában szinkronizálja a thalamokortikális neuronok aktivitását, ami fontos szerepet játszik a rohamok létrejöttében. Az intrinszek mechanizmusok közül a thalamikus és az agykérgi hiperpolarizáció által aktivált nemspecifikus kationcsatornák játszanak fontos szerepet az iktogenezisban.

## V. Összefoglalás

A „klasszikus” TC aktivitásrepertoár membránpotenciál függő LT kisüléssorozat és tónusos tüzelésből áll, a kisüléssorozat aktivitás intakt állatokban alvás és altatás alatt regisztrálható. Az LT kisüléssorozat ritmicitása alapján azt feltételezték, hogy a TC neuronok fontos szerepet játszanak a mélyalvás  $\delta$  oszcillációinak generálásában, valamint hogy ébrenlét során, hipopolarizált membránpotenciál mellett jelentkező tónusos tüzelésük szenzoros relé szerepüket segíthet betölteni. A thalamokortikális sejtek egy részénél a szivárgó  $K^+$  csatornák aktivitásának mérséklése az eddig ismert két tüzelési módon kívül egy újszerű kisüléssorozat tüzelést vált ki, mégpedig a magas küszöbű kisülést. Ezeknek kiemelt szerepe van az  $\alpha$  oszcillációkat generálásában illetve a lokális thalamikus interneuronok szinaptikus serkentése által hatással vannak a tónusosan tüzelő TC neuronok aktivitásának időzítésére. Sikerült immobilizált éber egerek vizuális thalamuszából magas küszöbű kisüléseket regisztrálni intracelluláris technikát alkalmazva.

A vizuális thalamusz neuronjainak állapotfüggő aktivitása összefüggést mutat a neuronok identitásával: a thalamokortikális neuronok az aktív ébrenlét alatt, a lokális interneuronok viszont a nyugodt ébrenlét alatt aktívabbak. A kortikothalamikus visszacsatolásnak szerepe lehet az állapotfüggő aktivitásban, ugyanis a vizuális kéreg farmakológiai inaktívációja csökkentette a thalamikus neuronok állapotfüggését. A thalamikus neuronok állapotfüggésének kiemelt szerepe lehet mind az állapotfüggő spontán kortiko-thalamokortikális rendszer aktivitásának finomhangolásában, mind pedig a szenzoros információ közvetítésében.

Az agyi állapotfüggés ébrenlét alatti aktív és nyugodt ébrenléti szakaszai ritmikusan váltogatják egymást. Primér thalamikus relémagok TC neuronjainak aktivitása *in vitro* körülmények között infralassú oszcillációval jellemezhető, amely gyorsabb aktivitások ciklikus modulációjából épül fel. Az infralassú oszcilláció sejtes szubsztrátuma egy prominens hiperpolarizáció, amelyet az ATP-ből származó adenozin vált  $Ba^{2+}$  szenzitív  $K^+$  csatornák megnyitása által. Az ATP valószínűleg thalamikus asztrocitákból származik, amelyek ritmikus infralassú  $Ca^{2+}$  oszcillációi közismertek.

Az agyi állapotfüggés neuromodulatórikus szabályzás alatt áll. Agykérgi hálózatok kolinerg és szerotoninerg neuromodulációját tanulmányozva kiderült, hogy a kolinerg rendszer



dc\_1964\_21

sejt-specifikusan képes az alvási lassú oszcilláció generációját befolyásolni. A szerotonerg neuromoduláció a szaglókérgi neuronok spontán aktivitását drasztikusan lecsökkenti, viszont a szagingerekre adott válaszokra nincs hatással, ezzel a szerotonerg rendszer útvonal-specifikusan képes a szaglókérgi információfeldolgozást módosítani.

A fiziológias agyi állapotváltozások mellett megvizsgáltuk patológias szinkronizációk thalamokortikális mechnizmusait is. Kiderült, hogy az absence epilepsziás rohamok keletkezésében az agykéregből eredő thalamikus előrecsatolt gátlásnak kiemelt szerepe van, de néhány thalamikus intrinszek mechanizmus is részt vesz a rohamok generálásában.

dc\_1964\_21

## VI. A szerző közleményei

### VI. 1 Az értekezés alapjául szolgáló jelölt saját közlemények jegyzéke

#### Eredeti közlemények

1. **Lőrincz ML**, Crunelli V, Hughes SW (2008) Cellular dynamics of cholinergically induced alpha (8-13 Hz) rhythms in sensory thalamic nuclei in vitro. *The Journal of Neuroscience* **28**:660-671. IF: 6,167
2. **Lőrincz ML**, Geall F, Bao Y, Crunelli V, Hughes SW (2009a) ATP-dependent infra-slow (<0.1 Hz) oscillations in thalamic networks. *PloS One* **4**:e4447. IF: 3,24
3. **Lőrincz ML**, Kekesi KA, Juhasz G, Crunelli V, Hughes SW (2009b) Temporal framing of thalamic relay-mode firing by phasic inhibition during the alpha rhythm. *Neuron* **63**:683-696. IF: 17.173
4. Hughes SW, **Lőrincz ML**, Blethyn K, Kekesi KA, Juhasz G, Turmaine M, Parnavelas JG, Crunelli V (2011) Thalamic Gap Junctions Control Local Neuronal Synchrony and Influence Macroscopic Oscillation Amplitude during EEG Alpha Rhythms. *Frontiers in Psychology* **2**:193. IF: 2,99
5. **Lőrincz ML**, Gunner D, Bao Y, Connelly WM, Isaac JT, Hughes SW, Crunelli V (2015) A distinct class of slow (~0.2-2 Hz) intrinsically bursting layer 5 pyramidal neurons determines UP/DOWN state dynamics in the neocortex. *The Journal of Neuroscience* **35**:5442-5458. IF: 6,167
6. Lottem E\*, **Lőrincz ML\***, Mainen ZF (2016) Optogenetic Activation of Dorsal Raphe Serotonin Neurons Rapidly Inhibits Spontaneous But Not Odor-Evoked Activity in Olfactory Cortex. *The Journal of Neuroscience* **36**:7-18. IF: 6,167
7. McCafferty C, David F, Venzi M, **Lőrincz ML**, Orbán G, Lambert RC, Leresche N, Di Giovanni G, Vincenzo Crunelli (2018) Cortical drive and thalamic feed-forward inhibition control thalamic output synchrony during absence seizures. *Nature Neuroscience* **21**(5):744-756. IF: 24,884

dc\_1964\_21

8. Molnár B, Sere P, Bordé S, Koos K, Zsigri N, Horváth P, **Lőrincz ML** (2021) Cell Type-Specific Arousal-Dependent Modulation of Thalamic Activity in the Lateral Geniculate Nucleus. *Cerebral Cortex Communications* **2**:tgab020. IF: -
9. Sere P, Zsigri N, Raffai T, Furdan S, Gyori F, Crunelli V, **Lőrincz ML** (2021) Activity of the Lateral Hypothalamus during Genetically Determined Absence Seizures. *International Journal of Molecular Sciences* **22**(17), 9466. IF: 5,923
10. Gazea M, Furdan S, Sere P, Oesch L, Molnar B, Di Giovanni G, Fenno LE, Ramakrishnan C, Mattis J, Deisseroth K, Dymecki SM, Adamantidis AR\*, **Lőrincz ML\*** (2021) Reciprocal Lateral Hypothalamic and Raphe GABAergic Projections Promote Wakefulness. *The Journal of Neuroscience* **41**:4840-4849. IF: 6,167
11. Iacone Y, Morais TP, David F, Delicata F, Sandle J, Raffai T, Parri HR, Weisser JJ, Bundgaard C, Klewe IV, Tamas G, Thomsen MS, Crunelli V\*, **Lőrincz ML\*** (2021) Systemic administration of ivabradine, a hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel inhibitor, blocks spontaneous absence seizures. *Epilepsia* **62**:1729-1743. IF: 5,864
12. Piszár I, **Lőrincz ML** (2022) Differential serotonergic modulation of principal neurons and interneurons in the anterior piriform cortex. *Frontiers in Neuroanatomy* **16**:821695. IF: 3,856

#### Összefoglaló közlemények, könyvfejezetek a témából

1. Crunelli V, David F, **Lőrincz ML**, Hughes SW (2015) The thalamocortical network as a single slow wave-generating unit. *Current Opinion in Neurobiology* **31**:72-80. IF: 6,627
2. **Lőrincz ML**, Adamantidis AR (2017) Monoaminergic control of brain states and sensory processing: Existing knowledge and recent insights obtained with optogenetics. *Progress in Neurobiology* **151**:237-253. IF: 11,685
3. Crunelli V\*, **Lőrincz ML\***, Connelly WM\*, David F, Hughes SW, Lambert RC, Leresche N, Errington AC (2018) Dual function of thalamic low-vigilance state oscillations: rhythm-regulation and plasticity. *Nature Reviews Neuroscience* **19**:107-118. IF: 34.87

dc\_1964\_21

4. Crunelli V\*, **Lőrincz ML\***, McCafferty C, Lambert RC, Leresche N, Di Giovanni G, David F (2020) Clinical and experimental insight into pathophysiology, comorbidity and therapy of absence seizures. *Brain* **143**:2341-2368. IF: 13,501
5. **Lőrincz ML**, Crunelli V, David F (2022) Excitation-inhibition balance in absence seizure ictogenesis. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies, 5-ik kiadás. Noebels J, Avoli M, Rogawski MA, Vezzani A, Delgado-Escueta A (Szerk). Oxford University press (*közlésre elfogadva*)

\*egyenlő hozzájárulás

## VI.2 [A szerző további, az értekezésben nem tárgyalt munkáiból született közlemények](#)

### Lektorált közlemények:

1. Földi T, **Lőrincz ML**, Berényi A (2021) Temporally Targeted Interactions With Pathologic Oscillations as Therapeutical Targets in Epilepsy and Beyond. *Frontiers in Neural Circuits* **15**:784085. IF: 3,492
2. Dugué GP, **Lőrincz ML**, Lottem E, Audero E, Matias S, Correia P, Léna C, Mainen ZF (2014) Optogenetic recruitment of dorsal raphe serotonergic neurons acutely decreases mechanosensory responsivity in behaving mice. *PLOS One* **9**(8): e105941. IF: 3,24
3. Crunelli V, **Lőrincz ML**, Errington AC, Hughes SW (2012) Activity of cortical and thalamic neurons during the slow (<1 Hz) rhythm in the mouse in vivo. *Pflugers Archives: European Journal of Physiology* **463**(1): 73-88. IF: 3,657
4. Hughes SW, **Lőrincz ML**, Parri HR, Crunelli V (2011) Infralow (<0.1 Hz) oscillations in thalamic relay nuclei basic mechanisms and significance to health and disease states. *Progress in Brain Research* **193**:145-62. 2,453

dc\_1964\_21

5. Cope DW, Di Giovanni G, Fyson SJ, Orbán G, Errington AC, **Lőrincz ML**, Gould TM, Carter DA, Crunelli V (2009) Enhanced tonic GABA<sub>A</sub> inhibition in typical absence epilepsy. *Nature Medicine* **15**(12):1392-1398
6. Chahboune H, Mishra AM, DeSalvo MN, Staib LH, Purcaro M, Scheinost D, Papademetris X, Fyson SJ, **Lőrincz ML**, Crunelli V, Hyder F, Blumenfeld, H (2009) DTI abnormalities in anterior corpus callosum of rats with spike-wave epilepsy. *Neuroimage* **47**(2):459-466. IF: 6,556
7. **Lőrincz ML**, Oláh M, Juhász GD (2008) Functional consequences of retinopetal fibers originating in the dorsal raphe nucleus. *International Journal of Neuroscience* **118**(10):1374-1383. IF: 2,292
8. Hughes SW, Errington A, **Lőrincz ML**, Kékesi KA, Juhász G, Cope DW, Crunelli V (2008) Novel modes of rhythmic burst firing at cognitively-relevant frequencies in thalamocortical neurons. *Brain Research* **1235**:12-20. IF: 3,252
9. Hughes SW, **Lőrincz ML**, Cope DW, Crunelli V (2008) NeuReal: An interactive simulation system for implementing artificial dendrites and large hybrid networks. *Journal of Neuroscience Methods* **169**(2):290-301. IF: 2,39
10. Papp AM, Nyilas R, Szepesi Zs, **Lőrincz ML**, Takács E, Ábrahám I, Szilágyi N, Medveczky P, Tóth J, Szilágyi L, Juhász GD (2007) Visible light induces matrix metalloproteinase-9 expression in rat eye. *Journal of Neurochemistry* **103**(6): 2224-2233. IF: 5,342
11. **Lőrincz ML**, Oláh M, Baracska P, Szilágyi N, Juhász GD (2006) Propagation of spike and wave activity to the medial prefrontal cortex and dorsal raphe nucleus of WAG/Rij rats. *Physiology and Behavior* **90**(2-3): 318-324. IF: 3,244
12. Galambos R, Juhász GD, **Lőrincz ML**, Szilágyi N (2005) The human retinal functional unit. *International Journal of Psychophysiology* **57**(3):187-194. IF: 2,997
13. Hughes SW, **Lőrincz ML**, Blethyn KL, Cope DW, Kékesi KA, Parri RH, Juhász GD Crunelli V (2004) Synchronized oscillations at  $\alpha$  and  $\theta$  frequencies in the lateral geniculate nucleus. *Neuron* **42**(2): 253-268. IF: 17.173

dc\_1964\_21

\* egyenlő hozzájárulás

## VI.2. Scientometriai adatok (2022 április)

Saját, megjelent cikkek száma nemzetközi folyóiratban: 30

Összes idézetek száma:1351

Független idézetek száma:1204

Összegzett impakt faktor: 271,006

Az értekezéshez felhasznált cikkek össz impaktfaktora:155,281

Az értekezéshez felhasznált cikkekre kapott független hivatkozások száma: 602

## VII. A jelölt kutatásainak pályázati támogatása

2009-2010	Value in People Award (The Wellcome Trust)
•2010-2011	Marie Curie Intraeuropean Fellowship
•2011-2013	Human Frontier Science Project Long Term Fellowship
2013-2017	OTKA NF
•2015-2017	Nemzeti Agykutaás Program 1
•2017-2021	OTKA FK
•2017-2021	OTKA NN
•2018-2022	Nemzeti Agykutaás Program 2
2018-2022	UNKP
2021	Bolyai János Kutatási Ösztöndíj
2021	Bolyai+
2022-2025	Nemzeti Agykutaás Program 3

dc\_1964\_21

## VIII. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban szeretném megköszönni mentoraimnak – Vincenzo Crunelli-nek, Stuart Hughes-nak, Zach Mainen-nek és Juhász Gábornak – az évek során nyújtott önzetlen és feltétlen szakmai és emberi támogatást.

Hálásan köszönöm egykori és mostani munkatársaimnak – Ying Bao-nak, Furdan Szabinának, Győri Fanninak, Eran Lotten-nek, Mészáros Ádámnak, Molnár Benedeknek, Nagy Olivérnek, Piszár Ildikónak, Raffai Timeának, Sere Péternek és Zsigri Nikolettnek –, hogy munkájukkal közvetlenül hozzájárultak közösen elért kutatási eredményeinkhez.

Hálásan köszönöm együttműködő partnereinknek – Acsády Lászlónak, Berényi Antalnak, Antoine Adamantidis-nak, Mátyás Ferencnek, Tamás Gábornak és Záborsky Lászlónak –, hogy tudásukkal, kemény munkájukkal nagymértékben hozzájárultak kutatási eredményeink létrejöttéhez.

Köszönöm az SZTE ÁOK Élettani Intézet vezetőjének, Sáry Gyulának, valamint az SZTE TTIK Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék egykori és mostani vezetőinek, Toldi Józsefnek és Varga Csabának, hogy kutatói és oktatói munkámat támogatták.

Köszönöm barátaimnak – Ákosnak, Gergőnek, Gobecnek és Sándornak –, a mindenkori feltétlen támaszt és szeretetet.

Végül, de nem utolsósorban szeretném megköszönni a családomnak: a feleségemnek, Évának, hogy mindig mellettem áll, a gyermekeinknek – Jankának, Lujzinak és Klárinak – pedig azt a rengeteg szeretetet és melegséget, ami minden árnyat láthatatlanná tesz. Köszönöm szépen Édesapámnak és Édesanyámnak az évek során kapott feltétlen szeretetet és támogatást. Sajnos Édesapám nem élhette meg a jelen dolgozat létrejöttét; ezt a munkát az Ő emlékének ajánlom.