



VILNIAUS UNIVERSITETAS
GYVYBĖS MOKSLŲ CENTRAS

Rasa Girijotaitė

Nuostoviųjų klausos atsakų ir elgsenos bruožų sąryšis

Magistro baigiamasis darbas

Neurobiologijos studijų programa

Darbo vadovas

Dr. Robertas Guzulaitis

Darbas atliktas

GMC Neurobiologijos ir biofizikos katedroje

Turinys

Santrumpos	3
Įvadas	4
1. Literatūros apžvalga	5
1.1. Šizofrenija.....	5
1.2. Šizofrenijos modeliai laboratoriniuose gyvūnuose.....	5
1.3. Smegenų bangų dažniai ir jų ryšys su kognityvinėmis funkcijomis	7
1.4. Nuostovieji klausos atsakai (ASSR)	9
1.5. ASSR kaip šizofrenijos biožymuo	10
1.6. Elgseniniai šizofrenijos biožymenys	11
1.7. Atmintis.....	11
1.8. Lokomocija ir nerimas.....	13
2. Medžiagos ir metodai	15
2.1. Medžiagos.....	15
2.2. Metodai.....	15
2.2.1. Atviro lauko labirintas	15
2.2.2. Y labirintas.....	16
2.2.3. Naujo objekto atpažinimo testas.....	17
2.2.4. Elektrofiziologiniai matavimai.....	17
2.2.5. Duomenų analizė.....	18
2.2.6. Statistinė analizė	20
3. Rezultatai	21
3.1. Elgseniniai biožymenys ir jų tarpusavio koreliacijos	21
3.2. Elgsenos bruožų ir elektrofiziologinių parametrų koreliacijos.....	24
4. Rezultatų aptarimas	27
4.1. Y labirinto rezultatų aptarimas.....	27
4.2. Atviro lauko labirinto rezultatų aptarimas	27
4.3. Naujo objekto atpažinimo testo rezultatų aptarimas.....	30
4.4. Elektrofiziologinių ir elgsenos parametrų koreliacijų aptarimas.....	32
4.5. Tyrimo trūkumai	33
Išvados	35
Autoriaus asmeninis indėlis ir padėka	36
Santrauka	37
Abstract	38
Literatūros sąrašas	39

Santrumpos

ABR – Smegenų kamieno atsakas (Angl. *Auditory Brainstem Response*);

AEP – Klausos sukeltinis potencialas (Angl. *Auditory Evoked Potential*);

ASSR – Nuostovieji klausos atsakai (Angl. *Auditory Steady State Responses*);

DA- Darbinė Atmintis;

DI – Diskriminacijos Indeksas;

EEG – Elektroencefalograma;

ECoG – Elektrokortikograma;

ERP – Su įvykiu susijęs potencialas (Angl. *Event Related Potential*);

ERSP – Su įvykiu susijusi spektro perturbacija (Angl. *Event-Related Spectral Perturbation*);

NMDAR – N-metil-D-aspartato receptorius;

NORT– Naujo objekto atpažinimo testas (Angl. *Novel Object Recognition Test*);

NREM – ne greitų akių judesių miego fazė (Angl. *Non Rapid Eye Movement*);

MK-801 – dizocilpinas, dizocilpino maleatas;

PCP – Fenciklidinas (Angl. *Phencyclidine*);

PFC– priešaktinė žievė (Angl. *Prefrontal Cortex*);

PLI – fazės sinchronizacijos indeksas (Angl. *Phase Locking Index*);

ŠZ – Šizofrenija.

Įvadas

Pastaraisiais dešimtmečiais vis daugiau dėmesio skiriama psichiatrinių sutrikimų – ypač šizofrenijos (ŠZ) – tyrimams, kadangi šie sutrikimai tampa viena dažniausių negalios priežasčių pasaulyje (Dondé et al., 2023). ŠZ paveikia maždaug 1 % populiacijos ir pasireiškia negatyviais (socialinis atsiribojimas, anhedonija), pozityviais (psichozėmis, haliucinacijomis), tiek kognityviniais simptomais, tarp kurių ypač reikšmingi – darbinės atminties sutrikimai. Šie pažeidimai dažnai siejami su priešaktinės žievės (PFC) disfunkcija (Leggio et al., 2020). ŠZ ilgą laiką buvo siejama su dopaminerginės sistemos pokyčiais (Reynolds, 2008), tačiau dabar žinoma, kad šis sutrikimas apima ir GABAerginių, bei glutamaterginių neuronų veiklos pakitimus (Dauvermann et al., 2017). Norint detaliai suprasti patologinius mechanizmus – pasitelkiami laboratoriniai gyvūnai. Vienas iš plačiausiai naudojamų šizofrenijos modelių – sisteminis NMDA receptorių slopinimas (Janus et al., 2023). Siekiant imituoti į šizofreniją panašią būseną, naudojami įvairūs NMDA receptorių antagonistai, tokie kaip MK-801, ketaminas ar fenciklidinas (Cizus et al., 2025; Janus et al., 2023; Nabeshima et al., 2006). Po sisteminio NMDA slopinimo galima stebėti tiek elgsenos, tiek smegenų aktyvumo pasikeitimus. Pirmiausia gyvūnams pasireiškia padidėjęs judėjimas (hyperlokomocija) (Sultana & Lee, 2020), atminties sutrikimai (Brown et al., 2014), pasikeitusi socialinė elgsena (Miyamoto & Nitta, 2014). Sisteminis NMDA receptorių slopinimas sukelia ir smegenų aktyvumo pokyčius: pasikeičia tiek spontaninis smegenų aktyvumas (Cizus et al., 2025), tiek gebėjimas sinchronizuotis t.y. nuostovusis klausos atsakas (ASSR) (Shahriari et al., 2016). Svarbu paminėti, kad 40 Hz ASSR yra potencialus šizofrenijos biožymuo, kuris galėtų leisti ne tik diagnozuoti (O'Donnell et al., 2013) bet ir prognozuoti šizofreniją (Koshiyama et al., 2018). Taigi, sisteminis NMDA receptorių slopinimas sukelia tiek elgsenos, tiek tiesioginius smegenų aktyvumo pokyčius. Tačiau iki šiol nėra žinoma ar šie elgsenos ir smegenų aktyvumo rodikliai yra tarpusavyje susiję sveikame organizme. Supratimas, kaip ASSR susijęs su kognityviniais ir emociniais rodikliais, tokiais kaip trumpalaikė ir ilgalaikė atmintis, lokomocija ar nerimas, gali padėti geriau interpretuoti ASSR pokyčius patologiniuose kontekstuose.

Darbo tikslas:

Įvertinti sąryšį tarp elgsenos ir smegenų aktyvumo biožymenų kontrolinėje pelių grupėje.

Uždaviniai:

1. Įvertinti C57BL/6 pelių elgseninius parametrus (lokomocija, atmintis, nerimas), bei jų tarpusavio sąryšį kontrolinėje pelių grupėje;
2. Patikrinti elgsenos testų ir spontaninių osciliacijų sąryšį;
3. Patikrinti elgsenos testų ir nuostoviųjų klausos atsakų sąryšį

1. Literatūros apžvalga

1.1. Šizofrenija

Šizofrenija (ŠZ) yra vienas kliniškai sudėtingiausių psichiatrinių sutrikimų, jo paplitimas pasaulyje siekia 1% populiacijos (Dondé et al., 2023). ŠZ sutrikimo atsiradimas ir vystymasis yra siejamas su genetiniais ir aplinkos veiksniais (Lee et al., 2005). Simptomai, įprastai pasireiškiantys vėlyvojoje paauglystėje arba ties 25-aisiais gyvenimo metais, yra skirstomi į pozityvius, negatyvius ir kognityvinius (Winship et al., 2018). Pozityviems simptomams priskiriamos haliucinacijos, deliuzijos, sutrikęs mąstymas ir kiti pojūčiai bei patirtys nepriskiriami normaliai psichinei būklei (Miyamoto ir Mitta, 2014). Negatyvūs simptomai apima socialinę atskirtį, motyvacijos trūkumą, nuskurdusią kalbą, emocijų atbukimą ir sutrikusį socialinį elgesį, kas rodo normalaus socialinio funkcionavimo sutrikimą (Simpson et al., 2010). Kognityviniai ŠZ simptomai apima darbinę atmintį, dėmesio ir vykdymų funkcijų sutrikimus (Ribeiro-Santos et al., 2014). Šiai dienai, antipsichotiniai vaistai pagrįdė yra efektyvūs šalinant tik pozityvius ŠZ simptomus, su menku terapiniu efektu švelninant negatyvius ar kognityvinius simptomus (Terry, 2008).

ŠZ neigiamiems ir kognityviniams simptomams gali turėti įtakos dopamino sistemos veikla, manoma, kad sumažėjęs dopamino aktyvumas prefrontalinėje žievėje prisideda prie šių simptomų atsiradimo (Reynolds, 2008). Taip pat ŠZ siejama su glutamato sistemos sutrikimais smegenyse – tai patvirtina, pavyzdžiui, PCP ar ketamino sukeltos psichozės, kurios atsiranda dėl NMDA receptorių blokavimo (Olney et al., 1999). Ši blokada gali sukelti ne tik teigiamus, bet ir neigiamus simptomus bei ilgalaikį neurotoksinį poveikį, kuris gali lemti progresuojančius kognityvinius sutrikimus. Tai siejama su GABAerginių neuronų veiklos sumažėjimu, sukeliančiu žalingą neuronų peraktyvaciją (Reynolds, 2008). Tyrimai rodo, kad sergant ŠZ sumažėja tam tikrų GABA turinčių neuronų kiekis žievėje ir hipokampe, o tai patvirtina įvairūs morfologiniai ir biocheminiai žymenys, tokie kaip neuropeptidai, kalcį surišantys baltymai ir fermentas GAD (Angl. *Glutamate decarboxylase*) (Benes & Berretta, 2001).

1.2. Šizofrenijos modeliai laboratoriniuose gyvūnuose

Norint tirti skirtingus ŠZ simptomus, taikomi įvairūs gyvūnų modeliai, kuriuose galima tirti sutrikimo mechanizmus efektyviau, nei žmonėse. Deja, yra ganėtinai sunku pilnai atkurti ŠZ modelį laboratoriniuose gyvūnuose (Ang et al., 2021). ŠZ modelių pelėse yra genetinių, neurovystymosi ir farmakologinių (Miyamoto & Nitta, 2014). Pavyzdžiui, DISC1 pelių modelis remiasi mutacijomis arba disfunkcija DISC1 (Angl. *Disrupted-In-Schizophrenia 1*) gene, kuris yra svarbus neuronų vystymuisi, migracijai ir sinapsių formavimuisi, tokie pokyčiai lemia struktūrinius ir funkcinis smegenų

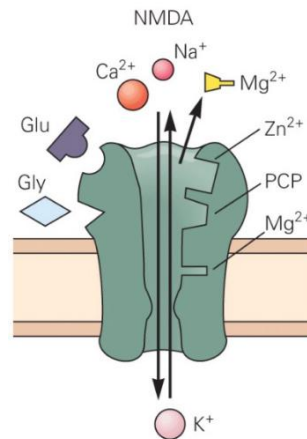
tinklų sutrikimus, susijusius su kognityviniais, emociniais ir elgesio simptomais, būdingais šizofrenijai (Johnstone et al., 2011). Be to, genetiniai tyrimai atskleidė ryšį tarp DISC1 ir kiekybinių požymių, tokių kaip darbinė atmintis, pažintinis senėjimas, pilkosios medžiagos tūris prefrontalinėje žievėje bei hipokampo struktūrų ir funkcijų pakitimai (Johnstone et al., 2011).

Vienas iš neurovystymosi ŠZ modelių yra PolyI:C, pagrįstas motinos imuniniu aktyvavimu nėštumo metu, yra vienas iš plačiai taikomų šizofrenijos gyvūninių modelių, leidžiančių tirti neurovystymuisi svarbių procesų sutrikimus (Miyamoto & Nitta, 2014). Pelėms prenataliai skyrus poliinosinopolicitidilo rūgštis (PolyI:C), pastebimi elgsenos pokyčiai, primenantys šizofrenijos simptomus – padidėjęs nerimą primenantis elgesys, sutrikusi objekto atpažinimo atmintis, socialinio elgesio deficitas bei sensomotorinės vartų kontrolės sutrikimai, palyginti su fiziologinio tirpalo gavusia grupe (Ibi et al., 2009). Be elgseninių pokyčių, šiose pelėse taip pat nustatytas sumažėjęs depoliarizacijos sukeltas glutamato išsiskyrimas hipokampe, kas rodo galimus glutamato perdavimo sutrikimus – vieną iš pagrindinių ŠZ patofiziologijos aspektų. Šis modelis padeda tirti, kaip prenataliniai uždegiminiai poveikiai gali lemti ilgalaikius neurobiologinius ir elgsenos pokyčius, svarbius ŠZ išsivystymui.

Manoma, kad prie negatyvių ŠZ simptomų ir kognityvinių gebėjimų suprastėjimo, esant šiam sutrikimui, prisideda N-metil-D-aspartato receptorių (NMDAR) hipofunkcija (Dauvermann et al., 2017). NMDA receptoriai priklauso glutamaterginei sistemai ir yra ypač svarbūs sinapsiniam plastiškumui, mokymuisi bei atminčiai. Dėl šios priežasties viename iš laboratorinių gyvūnų ŠZ modelių yra pasitelkiami NMDAR antagonistai, pvz., dizocilpino maleatas, žinomas kaip preparatas „MK-801“, taip pat ketaminas ir fenciklidinas (*Phencyclidine*, PCP) (Zhou et al., 2018). NMDA receptoriai (1.1 pav.), kuriuos, kaip antagonistas blokuoja dizocilpinas, yra labai svarbūs centrinėje nervų sistemoje perduodant žadinančius signalus. Jonotropiniai glutamato receptoriai skirstomi į tris pagrindinius subtipus: AMPA, kainato ir NMDA receptorius. NMDA receptorių aktyvacijai būtini du žadinantys ligandai – aminorūgštys glutamatas ir glicinas. Manoma, kad NMDA receptoriai atlieka svarbų vaidmenį sinapsinio plastiškumo reguliavime ir yra reikšmingi mokymosi bei atminties procesams (Li & Tsien, 2013).

Fenciklidinas (PCP) ir ketaminas yra NMDA receptorių antagonistai, dažnai naudojami kaip farmakologinės priemonės ŠZ modeliui sukelti laboratoriniuose gyvūnuose (Miyamoto & Nitta, 2014). Šios medžiagos blokuoja glutamatinis NMDA receptorius, dėl ko sutrinka glutamato signalizacija – procesas, glaudžiai susijęs su ŠZ patofiziologija. PCP ir ketaminas sukelia tiek pozityvius (pvz., hiperaktyvumą, haliucinacijoms analogišką elgesį), tiek negatyvius (socialinį atsiribojimą, motyvacijos stoką), tiek ir kognityvinius simptomus (atminties bei mokymosi sutrikimus) (Miyamoto & Nitta, 2014). Manoma, kad šių vaistų sukelti pokyčiai atsiranda dėl GABA-erginių tarpininkinių

neuronų slopinimo, kurie fiziologiškai reguliuoja žievės neuronų aktyvumą (Conti et al., 2004). Šių neuronų disfunkcija lemia smegenų disinhibiciją ir per didelį žievės neuronų sužadinimą, o tai laikoma vienu iš pagrindinių mechanizmų, prisidedančių prie ŠZ simptomatikos (Schmidt & Mirnics, 2015). Preparatas „MK-801“ buvo tiriamas dėl potencialaus prieštraukulinio poveikio, tačiau nepaisant jo pradinės paskirties, buvo atkreiptas dėmesys į preparato neigiamą poveikį atminčiai ir pradėti kurti gyvūniniai modeliai, kuriuose sukeliami pažinimo sutrikimai. Šiais laikais „MK-801“ yra plačiai naudojamas farmakologiniuose tyrimuose (Janus et al., 2023).



1.1 pav. NMDA receptorių. Gly- glicinas, Glu- glutamatas, Ca^{2+} , Na^{+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , K^{+} - katijonai dalyvaujantys signalo perdavime, PCP- fenciklidinas, blokuojantysis haliucinogenas naudotas kaip anestetikas, vėliau uždraustas dėl pašalinio narkotinio poveikio.

1.3. Smegenų bangų dažniai ir jų ryšys su kognityvinėmis funkcijomis

Elektroencefalografija (EEG) leidžia registruoti įvairaus dažnio smegenų bangas, kurios atspindi skirtingas neurofiziologines būsenas. Šios bangos klasifikuojamos į penkias pagrindines kategorijas, matomas 1.2 pav., pagal jų dažnį: delta, theta, alfa, beta ir gama (Fell & Axmacher, 2011).

Delta bangos (δ ; 0,5–4 Hz) yra lėčiausios, bet didžiausios amplitudės bangos, vyraujančios gilaus NREM miego metu. Jos siejamos su fiziniu atsinaujinimu, audinių atstatymu, imunine funkcija ir hormonų pusiausvyros palaikymu. Šios bangos dažniausiai pasireiškia kūdikiams, tačiau su amžiumi jų aktyvumas mažėja. Per didelis delta aktyvumas budrumo metu gali būti susijęs su neurologiniais pažeidimais ar kognityviniais sutrikimais (Brandenberger, 2003).

Theta bangos (θ ; 4–8 Hz) būdingos pereinamajai būsenai tarp budrumo ir miego. Jos taip pat aptinkamos meditacijos metu ir yra susijusios su kūrybiškumu, intuicija bei emocijų apdorojimu. Theta aktyvumas ypač išreikštas vaikystėje ir gali būti padidėjęs žmonėms, patiriantiems stresą ar turintiems dėmesio sutrikimų (Lee et al., 2018).

Banga	Delta	Theta	Alpha	Beta	Gamma
Dažnis	1-4 Hz	4-10 Hz	8-12 Hz	12-30 Hz	>30 Hz
EEG signalas					
Smegenų sritis	Naujoji smegenų žievė, Gumburas, Pamatiniai mazgai.	Hipokampus. Dantytasis vingis, žievė, migdolinis kūnas.	Naujoji smegenų žievė, Gumburas.	Naujoji smegenų žievė, Uoslės svogūnėlis, Dryžuotasis kūnas, Gumburas, Hipokampus.	Naujoji smegenų žievė, Uoslės svogūnėlis.
Smegenų funkcijos	Lėtų bangų miegas ir gilus NREM miego ritmas; Signalų aptikimas ir sprendimų priėmimas; Atminties konsolidavimas; Koncentracija, motyvacija ir sutelktas dėmesys; Tarpstuksninių sąveikų žievėje palengvinimas, siekiant kontroliuoti sinapsinį persitvarkymą.	REM miegas; Selektyvus dėmesys, sužadinimas, orientacija ir valinga judesių kontrolė; Sinapsinio stiprumo moduliacija ir aktyvių neuroninių grupių fazinio kodavimo koordinacija; Epizodinė atmintis, žodžių integracija ir aplinkos kodavimas.	Mieguistumas ir atsipalaidavimas; Sensorinė funkcija, judesių ir regos suvokimo įrėminimas; Įsitraukimas į užduotis, darbinės atminties greitis ir kognityviniai gebėjimai.	Sensomotorinė kontrolė, motorinis paruošimas; Sensorinis apdorojimas – uoslės ir regos dirgiklių stiprinimas; Dėmesio ir darbinės atminties paskirstymas iš viršaus į apačią.	Sutelktas dėmesys ir motorinių užduočių vykdymas; Reakcijos į sukeltus klausos ir regos dirgiklius; Neuronų komunikacijos ir efektyvaus kognityvinio apdorojimo palengvinimas; Erdvinė darbinė ir atpažinimo atmintis.

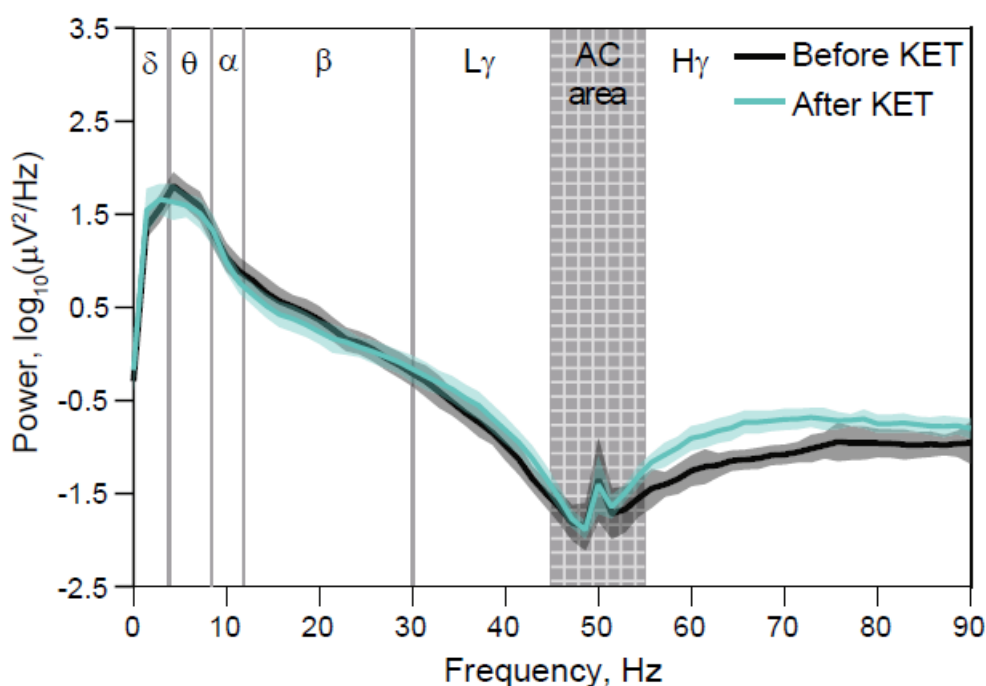
1.2 pav. Smegenų bangų dažniai ir jų ryšys su kognityvinėmis funkcijomis (Pritaikyta pagal Fell & Axmacher, 2011; Brandenberger, 2003; Lee et al., 2018; Lomas et al., 2015; Rassi et al., 2023 ir Jia & Kohn, 2011).

Alfa bangos (α ; 8–12 Hz) pasireiškia, kai žmogus yra budrus, bet atsipalaidavęs – pavyzdžiui, užsimerkęs ramioje aplinkoje. Jos siejamos su vidiniu susitelkimu, emociniu stabilumu bei kūrybine būsena. Alfa dažnis neretai naudojamas kaip neuroatsako (Angl. Neurofeedback) treniruočių taikiny, siekiant mažinti stresą ir gerinti savijautą (Lomas et al., 2015).

Beta bangos (β ; 13–30 Hz) yra susijusios su aktyvia protine veikla, dėmesiu, loginiu mąstymu ir problemų sprendimu. Jos vyrauja kasdienėse situacijose, kai žmogus bendrauja ar sprendžia užduotis. Nors beta aktyvumas siejamas su kognityvinėmis funkcijomis, pernelyg didelis jo aktyvumo lygis gali būti susijęs su nerimu ar perdėtu susijaudinimu (Rassi et al., 2023).

Gama bangos (γ ; 30–100 Hz) yra greičiausios smegenų bangos ir siejamos su aukščiausio lygio pažinimo funkcijomis, tokiomis kaip dėmesio valdymas, sąmoningumas, atmintis ir informacijos integracija tarp skirtingų smegenų sričių. Gama aktyvumas laikomas svarbiu sąmoningo suvokimo rodikliu ir gali būti sutrikęs sergant įvairiais neurologiniais bei psichiatriniais sutrikimais, pavyzdžiui, Alzheimerio liga ar ŠZ (Jia & Kohn, 2011).

Smegenų bangų tyrimai atveria plačias galimybes pažinti skirtingas žmogaus sąmonės ir neuropsichologinių procesų būsenas bei jų sutrikimus. Smegenų osciliacijos yra svarbios tiek eksperimentiniuose, tiek klinikiniuose kontekstuose, vertinant smegenų funkcijų dinamiką. Pavyzdžiui, pelių ŠZ modelyje, registruojant ECoG, užblokavus NMDA receptorių 2mg/ml ketamino injekcija, yra stebimas spontaninių smegenų osciliacijų pokytis, 1.3 pav. (Čižus et al., 2025). Dėl šio stebimo pokyčio, norint tirti elgsenos biožymenų ir elektrofiziologinių parametrų sąryšį pelių ŠZ modelyje, svarbu patikrinti sąryšį kontrolinėje pelių grupėje ir su spontaninėmis osciliacijomis, ne tik su ASSR parametrais.



1.2 pav. Spontaninio smegenų aktyvumo galios spektrinis tankis (PSD) pamatuotas prieš ketamino injekciją (juodos spalvos kreivė) ir po ketamino injekcijos (cianinės spalvos kreivė) (Čižus et al., 2025).

1.4. Nuostovieji klausos atsakai (ASSR)

Nuostovieji klausos atsakai (ASSR) – tai EEG arba ECoG metodu registruojami atsakai į ritmiškai moduluotus garsinius dirgiklius, leidžiantys įvertinti smegenų gebėjimą generuoti ir sinchronizuoti elektrinį aktyvumą tam tikru dažniu. Nors ASSR iš pradžių buvo taikomas klausos funkcijos vertinimui, pastaruoju metu vis daugiau dėmesio skiriama jų taikymui neurologinių ir psichikos sutrikimų tyrimuose. 40 Hz dažnio ASSR laikomas patikimu smegenų gama ritmų sinchronizacijos rodikliu, todėl dažnai naudojamas vertinant su pažinimu ir sensorine integracija susijusią smegenų veiklą. Sutrikęs ASSR dažnai stebimas sergant šizofrenija, depresija, autizmo spektro sutrikimu, bipoliniu sutrikimu ar Alzheimerio liga (Chen et al., 2016; Oda et al., 2012; Xiao et al., 2022). ŠZ sergantiems asmenims ASSR sutrikimai ypač ryškūs – susilpnėję atsakai į 40 Hz stimuliaciją rodo sumažėjusį neuronų sinchroniškumą, o kai kuriais atvejais netgi leidžia prognozuoti ligos eigą (Grent-

‘t-Jong et al., 2021; Tada et al., 2016). Manoma, kad šie pokyčiai susiję su GABAerginės transmisijos ir NMDA receptorių disfunkcija, lemiančia slopinamųjų neuronų tinklų sutrikimus (Cardin et al., 2009; Kim et al., 2015; Wynn et al., 2015).

ASSR atsakai taip pat buvo tiriami tiek žmonėms, tiek laboratoriniams gyvūnams. Tyrimai su žiurkėmis parodė, kad 40 Hz ASSR gali būti pakartotinai ir patikimai išmatuojami (Raza & Sivarao, 2021), o panašūs duomenys gauti ir tiriant žmones (Hirano et al., 2020; Tan et al., 2015). ASSR metodas plačiai naudojamas graužikų tyrimuose ir pasiekiamas atkartojamumas (Jasinskyte et al., 2023). Be to, nors daugiausiai dėmesio skiriama būtent 40 Hz dažniui, nustatyta, kad ir kiti dažniai – tiek žemesni, tiek aukštesni – taip pat gali sukelti reikšmingas osciliacijas, susijusias su neuropsichiatriiniais sutrikimais (Picton et al., 2003; Puvvada et al., 2018; Kozono et al., 2019).

Dėl gebėjimo atspindėti sužadavimo ir slopinimo pusiausvyrą smegenyse, ASSR laikomas perspektyviu biožymeniu tiek eksperimentiniuose, tiek klinikiniuose tyrimuose (Tada et al., 2020). EEG pagrindu grįsti metodai, tokie kaip ASSR, tampa vis svarbesni ne tik siekiant geriau suprasti psichikos sutrikimų neurobiologiją, bet ir kuriant objektyvesnius diagnostinius kriterijus bei vertinimo priemones (Perrottelli et al., 2021).

1.5. ASSR kaip šizofrenijos biožymuo

Klausos suvokimo sutrikimai yra vieni būdingiausių ŠZ požymių. Skyrium nuo haliucinacijų ir suvokimo anomalijų - matavimai rodo, kad klausos iškraipymai yra dažnesni nei bet kokio kito jutimo modalumo iškraipymai, pasireiškiantys 42 % pacientų, sergančių ŠZ, palyginti su 17 % sveikų suaugusiųjų (O'Donnell et al., 2013). Klausos haliucinacijos yra ŠZ diagnostikos kriterijus, o pacientams, patiriantiems klausos haliucinacijas, yra pakitusi smegenų aktyvacija kairiajame viršutiniame smilkininiame ir viduriniame smilkininiame vingyje, palyginti su asmenimis nepatiriančiais klausos haliucinacijų (Kuhn & Gallinat, 2010). Vadinasi, klausos sistema gali suteikti langą į vieną iš pagrindinių neurologinio elgesio simptomų.

ASSR yra tokie su įvykiu susiję sukeltiniai potencialai (ERP), kurie gali patikrinti klausos kelių vientisumą ir jų gebėjimą generuoti sinchronišką aktyvumą specifiniuose dažniuose (Brenner et al., 2009). ASSR kyla tuomet, kai smegenys reaguoja į ritmiškai pasikartojančią garsinę stimuliaciją, pavyzdžiui, vienodo intervalo spragtelėjimų seką arba amplitudės moduliacijos (AM) toną. Prasidėjus stimului, smegenų veikla, fiksuojama elektroencefalograma (EEG) ar elektrokortikograma (ECoG), greitai prisitaiko prie stimulo dažnio ir fazės, susiderindama bei sinchronizuodamasi su juo. Jei klausos sistema į garsinius stimulus neatsako sinchroniškai, ypač gama dažnių ruože (>30 Hz), tai atspindi sumažėjusią ASSR amplitudę ir padidėjusią fazės variabilumą. ŠZ sergantiems asmenims dažniausiai stebima reikšmingai sumažėjusi ASSR galia bei fazės sutapimu ties 40–45 Hz dažniu, o tai atspindi sutrikusią neuronų sinchronizaciją (O'Donnell et al., 2013).

Naujausi duomenys rodo, kad ŠZ būdingi sutrikimai nervų osciliacijose, ypač beta ir gama dažniuose. Šie sutrikimai glaudžiai siejasi su kognityvinėmis disfunkcijomis bei pagrindiniais šio sutrikimo simptomais. Nervinių impulsų sinchronizacijos sutrikimai gali būti nulemti GABA (γ -aminosviesto rūgšties) neurotransmisijos deficito bei sumažėjusio kortiko-kortikolinių jungčių vientisumo, kurie yra itin svarbūs sinchroniškam smegenų bangų generavimui (Gonzalez-Burgos et al., 2010).

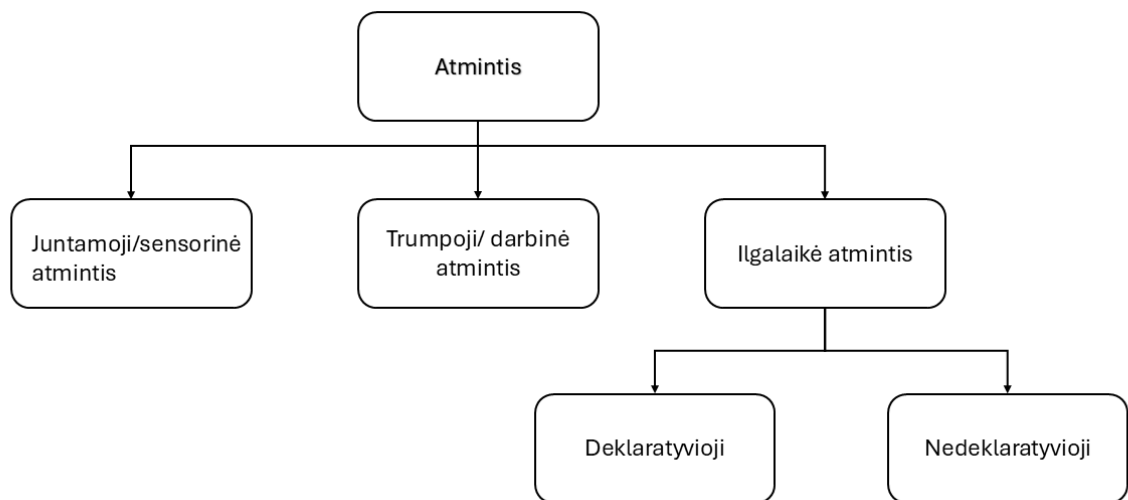
Ontogenezės požiūriu, neuroninės osciliacijos atlieka svarbų vaidmenį žievės tinklų brendimo procese ankstyvaisiais ir vėlyvaisiais raidos tarpsniais, kurie yra siejami su ŠZ patofiziologija (Uhlhaas & Singer, 2010).

1.6. Elgseniniai šizofrenijos biožymenys

ŠZ galima tirti stebint elgseną, nes ji būna pakitusi dėl skirtingų simptomų, pavyzdžiui aktyvus socialinis atsitraukimas, kaip vienas iš neigiamų simptomų (Farina et al., 2023). Taikant ŠZ modelius gyvūnuose ir atliekant elgsenos testus, galima stebėti visas tris sutrikimo simptomų grupes: teigiamus, neigiamus ir kognityvinius simptomus. Vienas iš teigiamų simptomų yra padidėjusi lokomocija, kurią galima stebėti atviro lauko labirinte (Lu et al., 2024). Negatyvius simptomus, tokius kaip anhedonija ar sumažėjęs į tikslą orientuotas elgesys, tiriama priverstinio plaukimo testu (Miyamoto & Nitta, 2014). O, suprastėjusias erdvinę darbinę ar paprastąją, ne erdvinę, darbinę atmintį (priskiriamas kognityviniams simptomams) – Y labirinto ir naujo objekto atpažinimo testais (Ang et al., 2021; Shiwaku et al., 2022). Taip pat nerimas, kaip komorbidinis šizofrenijos simptomas, yra stebimas atviro lauko labirinte, kuriame gyvūnai, vengdami atviros erdvės centro, praleidžia daugiau laiko pakraščiuose – tai interpretuojama kaip padidėjęs nerimą primenantis elgesys (Sultana & Lee, 2020).

1.7. Atmintis

Atmintis gali būti skirstoma į: deklaratyviają (pasiekiamą sąmoningai), kuomet atsimenama kasdienius epizodus, žodžius ir jų prasmę, istorijas; nedeklaratyviają (bendrai nepasiekiamą sąmoningu būdu), kuomet atsimenami motoriniai įgūdžiai, asociacijos, galvosūkių sprendimo būdai. Tačiau atmintis taip pat yra skirstoma ir pagal laiko trukmę kurią atmintis yra efektyvi: juntamoji/sensorinė atmintis (dalis sekundės, sekundės), darbinė atmintis (DA) (sekundės-minutės) ir ilgalaikė atmintis (dienos- metai) (1.4 pav.), (Baddeley, 2020).

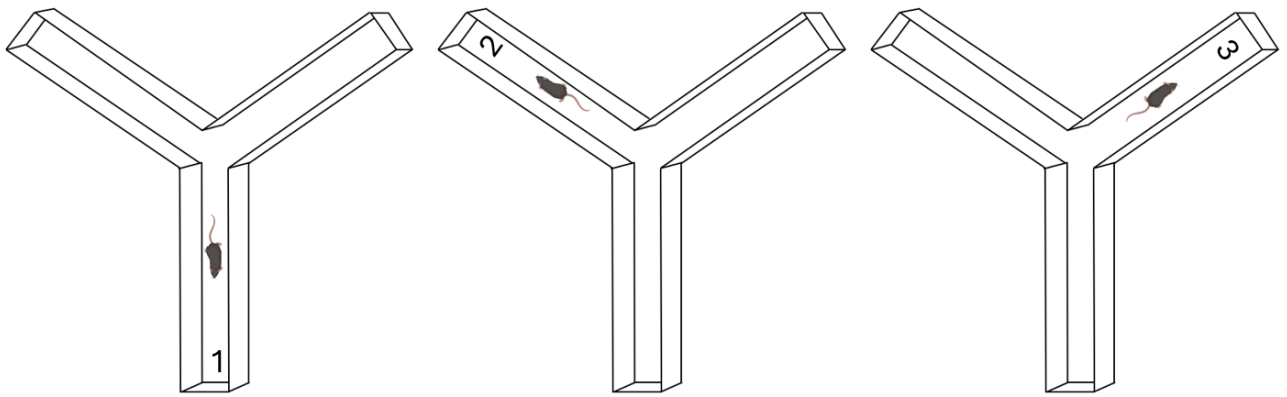


1.4 pav. Atminties skirstymas, pritaikyta pagal Baddeley, 2020.

N-metil-D-aspartato (NMDA) receptoriaus (NMDAR), pavaizduotas 1.1 pav., yra dominuojantis molekulinis mechanizmas, skirtas kontroliuoti sinapsinį plastiškumą ir atminties funkciją. Blokuojant NMDAR pelės smegenyse, pablogėja sinapsinis plastiškumas ir pažeidžiamas mokymasis bei atmintis. Ir atvirkščiai, genetinis NMDAR funkcijos sustiprinimas pagerina suaugusių pelių atmintį. (Li & Tsien, 2013).

Terminas darbinė atmintis (DA) atsirado iš trumpalaikės atminties sąvokos, iki šiol šios sąvokos naudojamos kartu (Baddeley, 2012). DA veikia kaip centrinė kognityvinė sistema, kurioje laikinai saugoma ir aktyviai apdorojama informacija. Ji sudaro pagrindą ne tik minties operacijoms, bet ir organizuoja į tikslą nukreiptą elgesį, leisdamą planuoti, priimti sprendimus, spręsti problemas bei prisitaikyti prie kintančių situacijų (Chatham et Badre, 2015). Trumpalaikė atmintis glaudžiai susijusi su dėmesio procesais – kai kuriuose teoriniuose modeliuose ji laikoma specifine dėmesio forma, kuri veikia ne tiesiogiai su jutimine informacija, bet su vidinėmis reprezentacijomis, laikinai palaikomo- mis sąmonėje. (Purves et al., 2012). Skirtinguose elgsenos testuose galime pamatuoti skirtingas atminties formas: epizodinę, atpažinimo ir semantinę atmintį - objekto atpažinimo teste; erdvinę atmintį – Y labirinte (Wahl et al., 2017).

Y labirintas gali būti naudojamas pelių trumpalaikiai arba kitaip vadinamai DA įvertinti. Pavyzdžiui, spontanišką kaitą (alternacijas), kuri matuoja erdvinę DA, galima įvertinti leidžiant pelėms laisvai tyrinėti visas tris labirinto atšakas, o tokį elgesį lemia įgimtas graužikų smalsumas tyrinėti anksčiau nelankytas erdves (Amin et al., 2015). Pelė, turinti gerą DA, prisimins jau aplankytas labirinto atšakas ir turės tendenciją patekti į vėliausiai aplankytą ranką (1.5 pav.).



1.5 pav. Trys pelės įėjimai į skirtingas Y labirinto atšakas sudaro vieną alternaciją

Šis elgesys priklauso nuo pagrindinių smegenų regionų, įskaitant hipokampą, kuris yra būtinas erdvinei navigacijai ir atminties kodavimui, ir prefrontalinės žievės, kuri dalyvauja priimant sprendimus ir atkuriant atmintį, sąveikos (Belardo et al., 2023). Naujausi tyrimai rodo, kaip sutrikimai šiuose regionuose gali pabloginti atmintį atliekant Y labirinto testą. Pavyzdžiui, neurouždegimas arba neurocheminis disbalansas hipokampe, kaip matyti iš tam tikrų pažinimo sutrikimų modelių, gali sukelti kintamo elgesio trūkumą. Be to, buvo parodyta, kad farmakologinės intervencijos, nukreiptos į neuromediatorių kelius hipokampe ir prefrontalinėje žievėje, atkuria atminties efektyvumą, pabrėžiant jų pagrindinį vaidmenį šiame pažinimo procese (Belardo et al., 2023).

Naujojo objekto atpažinimo testas (NORT – Novel Object Recognition Test), yra gana greita ir efektyvi priemonė, leidžianti išbandyti įvairias pelių mokymosi ir atminties fazes, tame tarpe ir ilgalaikę atmintį. Iš pradžių jį aprašė Ennaceur 1988 m. ir daugiausia naudojo žiurkėms (Ennaceur, 1988); tačiau nuo tada jis buvo sėkmingai pritaikytas naudoti pelėms (Akkerman et al., 2012). NORT galima lengvai modifikuoti, kad būtų galima ištirti įvairias mokymosi ir atminties fazes (t. y. įgijimą, konsolidavimą ar prisiminimą), įvertinti skirtingus atminties tipus (pvz., erdvinę atmintį) arba skirtingus saugojimo intervalus (trumpalaikę ir ilgalaikę atmintis) (Lueptow, 2017). Šiame baigiamajame darbe NORT naudojamas ilgalaikę pelių atminčiai tirti.

1.8. Lokomocija ir nerimas

Lokomotorinis aktyvumas ir nerimo lygis yra du esminiai pelių elgsenos rodikliai, plačiai naudojami neurobiologiniuose ir farmakologiniuose tyrimuose. Lokomocija – tai spontaniškas gyvūno judėjimas aplinkoje, atspindintis tiek bendrą motorinę funkciją, tiek motyvaciją tyrinėti naujas erdves (Kraeuter et al., 2019). Tuo tarpu nerimas pasireiškia kaip vengimo elgsena, sumažėjęs tyrinėjimo aktyvumas ar padidėjęs atsargumas, ypač esant nepažįstamai ar grėsmingai aplinkai. Šie parametrai yra glaudžiai susiję, nes padidėjęs nerimo lygis dažnai lemia sumažėjusį lokomotorinį aktyvumą, o kai kurios elgsenos formos – pavyzdžiui, sustingimas ar sienelių sekimas – gali būti interpretuojamos kaip nerimo indikatoriai (Peng et al., 2023; Sultana et al., 2019). Dėl šio sąryšio šie rodikliai dažnai

analizuojami kartu, siekiant išskirti specifinius neurobiologinius ar farmakologinius poveikius gyvūnų emocinei būsenai ir motorikai (Wahlsten, 2011).

Atviro lauko testas yra puikus įrankis tyrinėti lokomociją ir nerimą graužikuose. Šis elgseninis testas iš pradžių buvo sukurtas 1934 m., kaip bandymas įvertinti graužikų emocionalumą (Hall, 1934). Jis pasiekė vienos iš plačiausiai naudojamų elgesio priemonių gyvūnų psichologijoje statusą (Walsh, 1976). Per pastarąjį dešimtmetį atviro lauko testas išliko viena iš pagrindinių metodikų gyvūnų elgesio tyrimuose. Tai greitas ir paprastas testas, naudojamas įvertinti judrumą, emocines reakcijas, bei nerimo elgesį graužikų modeliuose. Testas dažnai pasitelkiamas, norint analizuoti genotipų skirtumus, farmakologinių junginių poveikį ir su psichologiniais sutrikimais susijusius elgesio mechanizmus (Võikar et Stanford, 2023). Atvirame lauko teste galima įvertinti daugybę kintamųjų, o dauguma parametrų apima skirtingi motorinės veiklos tipai (Walsh, 1976). Tipiniai kintamieji, vertinami eksperimento metu, yra bendra judėjimo veikla, laiko praleidimas zonos centre ir periferijoje, taip pat emociniai atsakai, pavyzdžiui, nerimo požymiai.

Tačiau atviro lauko labirinto naudojimas nėra be trūkumų. Viena paini problema yra daugybė kintamųjų, kuriais galima manipuliuoti bet kurios bandymo sesijos metu. Pavyzdžiui, laikas, apšvietimo sąlygos ir naujų objektų įtraukimas. Dėl eksperimentinio protokolo nustatymo ir dizaino, kurie yra būtini norint palaikyti platų programų spektrą, kintamumas gali apsunkinti tyrimų palyginimą. Įtraukus tiriamojo kintamumą, pvz., skirtingą foną ar transgenines pelių linijas ir gydymą vaistais, bandymų palyginimo sunkumai gali dar labiau padidėti. Nepaisant šių problemų, atviro lauko labirintas išlieka vienas plačiausiai taikomų metodų atliekant graužikų elgsenos tyrimus (Seibenhener ir Wooten, 2015).

2. Medžiagos ir metodai

2.1. Medžiagos

Šiame tyrime naudotos C57BL/6J linijos pelės (*Mus musculus*) (2-4 mėn. amžiaus). Gyvūnų tyrimams gautas Lietuvos bandomųjų gyvūnų naudojimo etikos komisijos prie Valstybinės maisto ir veterinarijos tarnybos leidimas Nr. G2-162.

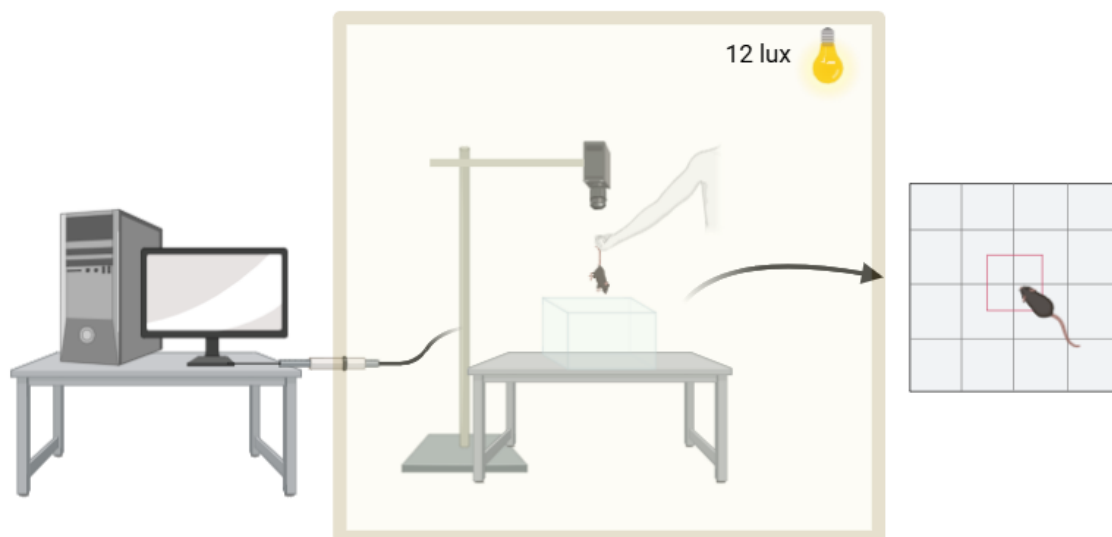
2.2. Metodai

2.2.1. Atviro lauko labirintas

Testavimo patalpoje (2.1 pav.) parenkamas 12 liuksų apšvietimas ir eilės tvarka nuo pirmosios iš narvelio imama pelė ir dedama į atviro lauko labirinto centrą. „Excel“ lentelėje pažymimas laikas, kada buvo paleistas testas. Praėjus testo laikui (10 min), įrašas išsisaugo automatiškai. Pelė išimama iš labirinto ir dedama į papildomą narvelį, o labirintas išvalomas distiliuotu vandeniu.

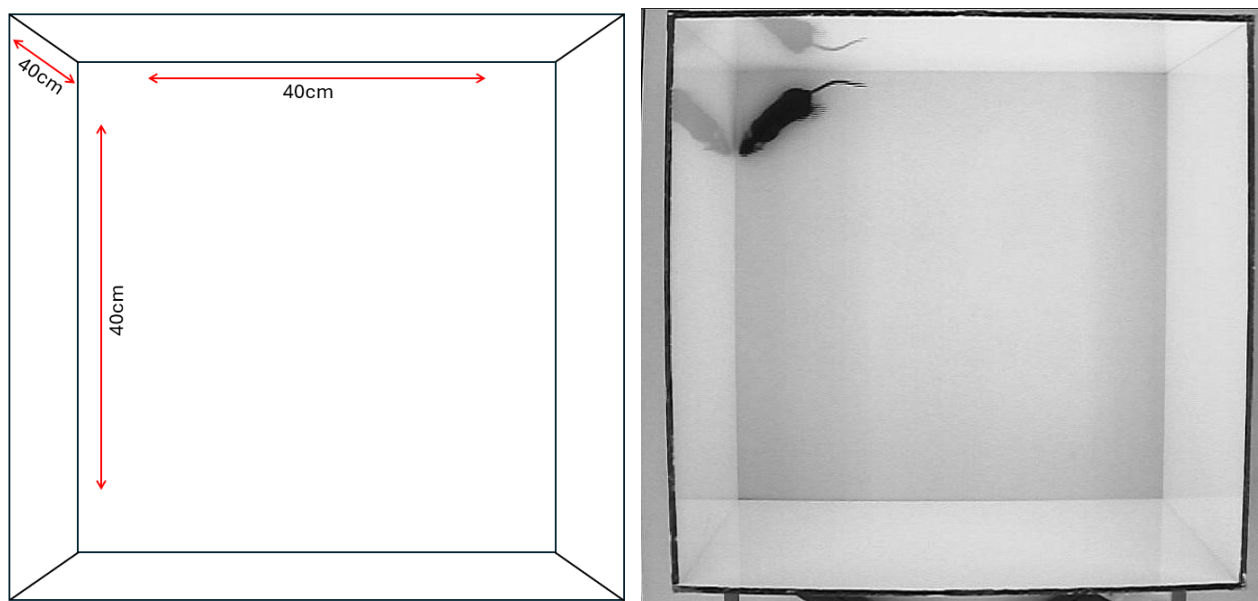
Įranga reikalinga testui (2.1 pav.):

- 40 x 40 cm pagrindo ir 40 cm aukščio atviro lauko labirintas 2.2 pav.,
- Filmavimo kamera „GANZ YCH-30P“ pritvirtinta prie stovo.
- Stacionarus kompiuteris su programine įranga vaizdo įrašui fiksuoti.



2.1 pav. Elgsenos testų įranga: kompiuteris su programine įranga, atskiroje testo patalpoje stovas su kamera ir 12 liuksų apšvietimas. Iliustracija sukurta naudojant BioRender (<https://www.biorender.com>).

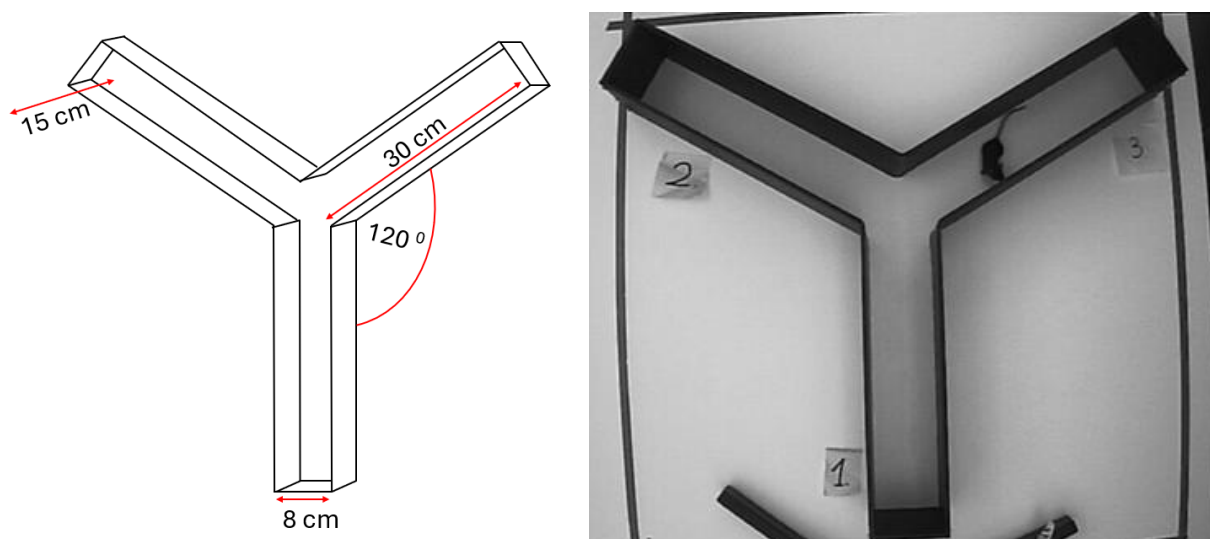
Atviro lauko labirintą sudaro siena aptverta zona, kurios aukštis yra pakankamas, kad objektas nepabėgtų, 2.2 pav. Jame pelei leidžiama laisvai judėti labirinto ribose 10 minučių, įrašant vaizdą su filmavimo kamera.



2.2 pav. Atviro lauko labirinto schema ir vaizdo įrašo stop kadras.

2.2.2. Y labirintas

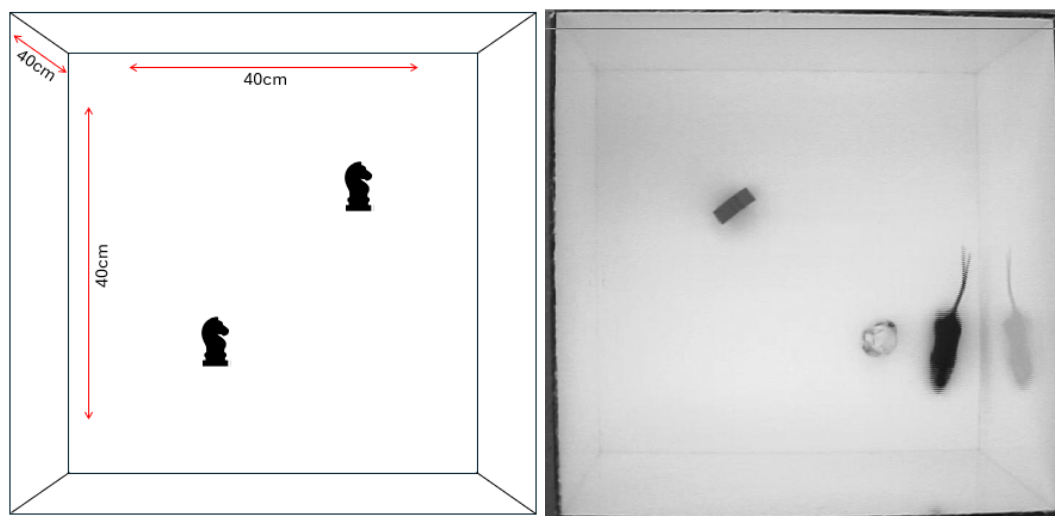
Bandymas atliekamas naudojant Y labirintą, kuris yra neperšviečiamas, tamsiai pilkos spalvos, polivinilchlorido (PVC), sudarytas iš trijų atšakų orientuotų 120° kampų viena nuo kitos. Pelė įvedama į vienos iš labirinto atšakų tolimiausią kraštą nuo centro ir leidžiama laisvai tyrinėti labirintą tam tikrą laiką. Įvedimas įvyksta, kai visos keturios pelės galūnės yra vienoje atšakoje. Y labirinto sustatymas ir sąlygos (2.1 pav.) yra analogiškos atviro lauko labirintui, išskyrus patį labirintą, kurio schema su išmatavimais yra 2.3 paveiksle.



2.3 pav. (kairėje) Y labirinto schema su išmatavimais ir (dešinėje) Y labirinto vaizdo įrašo stop kadras, jame skaičiais „1, 2 ir 3“ pažymėtos labirinto atšakos.

2.2.3. Naujo objekto atpažinimo testas

Naujo objekto atpažinimo testui naudojamas tas pats, tokio pat dydžio labirintas kaip atviro lauko testui, tačiau papildomai į labirintą yra padedamos figūrėlės – objektai pavaizduoti 2.4 pav.



2.4 pav. NORT apsimokinimo etapo schema su dvejomis vienodomis figūrėlėmis (kairėje) ir NORT testavimo etapo vaizdo įrašo stop kadras (dešinėje), viduryje matosi dvi skirtingos figūrėlės – objektai.

Testą sudaro trys etapai (2.5 pav.) – apsipratimas labirinte, mokymasis ir testas.

- **1 diena. Apsipratimas labirinte** – 10 min pelė laisvai juda tuščiame atviro lauko labirinte.
- **2 diena. Mokymasis** – į atviro lauko labirintą įdedamos dvi vienodos figūrėlės, tokiu išdėstymu, kaip matoma pav. 2.4(kairėje) ir pelė laisvai juda labirinte 10 min.
- **3 diena. Testas** – viena iš figūrėlių išimama ir į jo vietą padedama nauja, pelei nepažįstama figūrėlė 2.4 pav (dešinėje). Testo trukmė – 10 min.

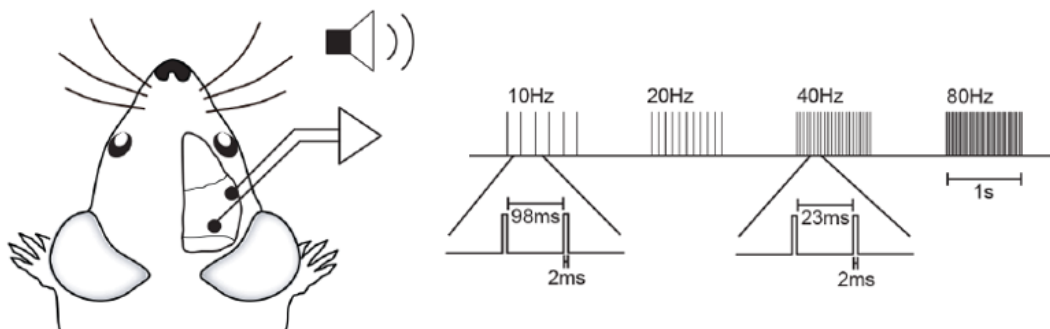


2.5 pav. NORT eksperimento nuoseklumas.

2.2.4. Elektrofiziologiniai matavimai

Nuostoviųjų klausos atsakų (ASSR) elektrokortikogramos (ECoG) registravimo metodika aprašyta anksčiau (Jašinskyte 2023), o eksperimentus atliko Dokt. Urtė Jašinskytė, Gyvybės Mokslų Centre, Neurobiologijos ir Biofizikos katedroje.

Norint įvertinti ASSR, per kelis seansus pelės buvo pripratinos prie galvos fiksavimo ir klausos dirgiklių (2 ms balto triukšmo spragtelėjimų). Pripratus, garsiniai spragtelėjimai skirtingais dažniais (10, 20, 40, 80 Hz) buvo pateikiami 1 s, kol buvo registruojamas pirminės klausos žievės EcoG aktyvumas (pav. 2.6). Registruojama 100 pakartojimų vienos sesijos metu, o registravimo sesijos kartojamos 5 dienas iš eilės.

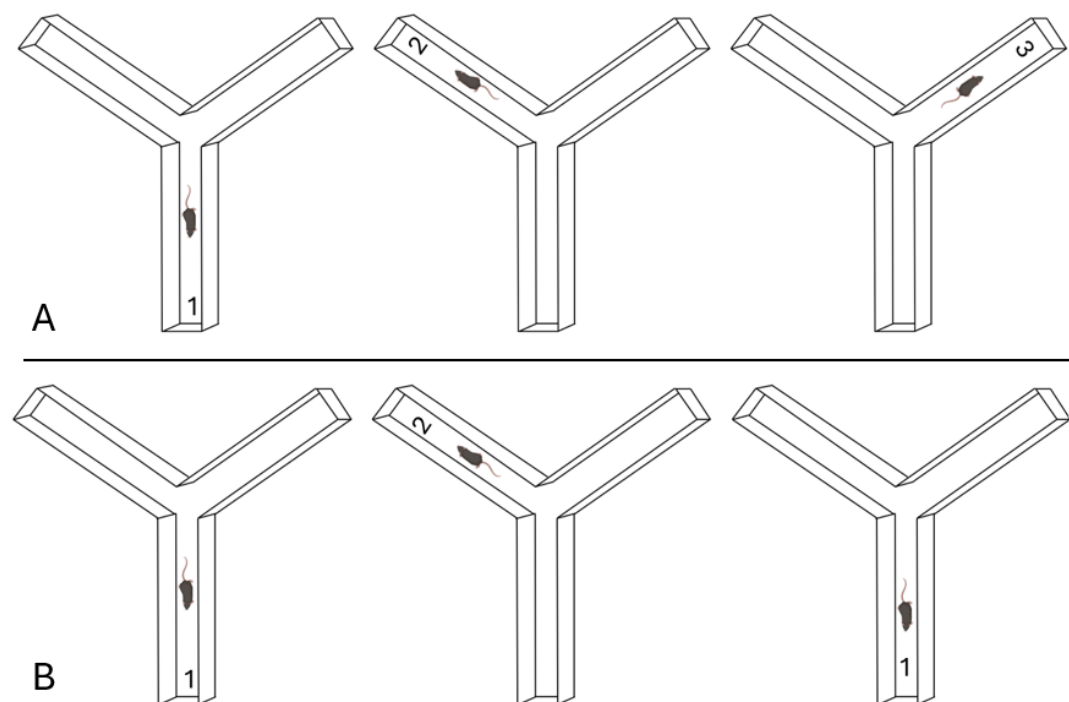


2.6 pav. ASSR eksperimento planas. Budrių pelių klausos žievės (A1) regione registruojamas ECoG aktyvumas. Taikomos kelių dažnių (10, 20, 40 ir 80 Hz) stimuliacijos serijos, kurių metu pateikiami 2 ms trukmės balto triukšmo (angl. white-noise) spragtelėjimai (Jašinskytė et al., 2023).

2.2.5. Duomenų analizė

Y labirinto duomenų analizė

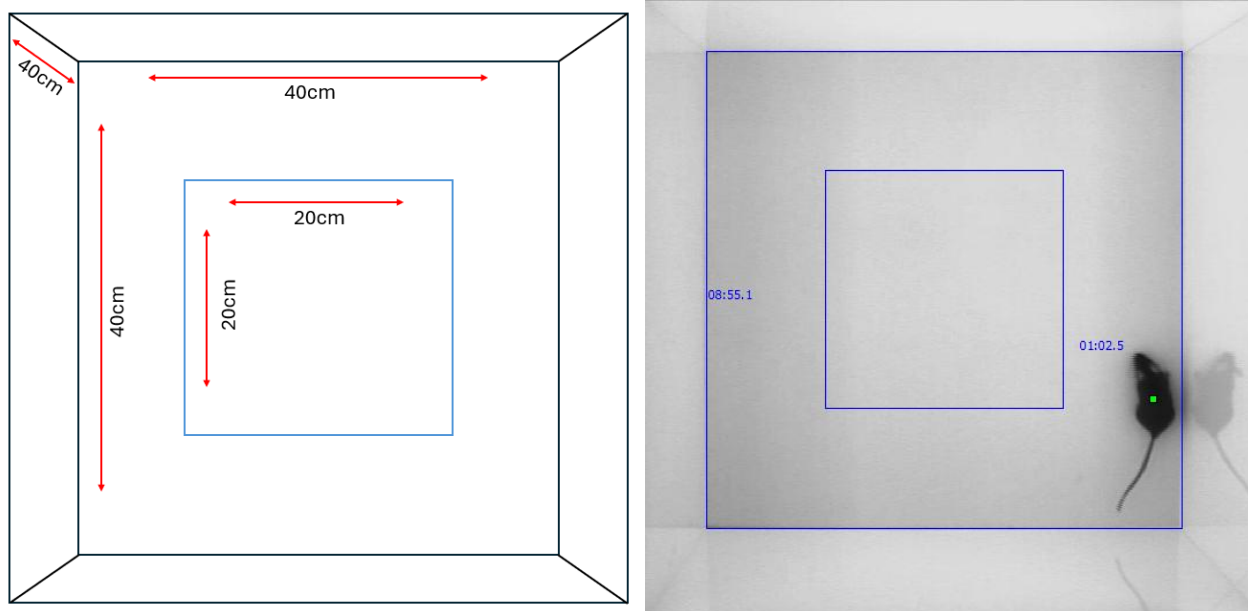
Vaizdo įrašas analizuojamas į „Excel“ lentelės eilutę surašant visus pelės įėjimus iš eilės į atitinkamas atšakas. Apskaičiuojama procentinė alternacijų (2.7A pav.) išraiška iš visų įėjimų į labirinto atšakas.



2.7 pav. A. Pelė įeidama į tris skirtingas atšakas iš eilės sudaro vieną alternaciją. B. Pelė grįždama į jau aplankytą atšaką nesudaro alternacijos.

Atviro lauko labirinto duomenų analizė

Eksperimento duomenys vaizdo įrašo formatu yra analizuojami kompiuterinėje programoje „Viewer 3“. Norint išsiaiškinti daugiau elgsenos parametrų, pavyzdžiui pelių nerimastingumą, programoje vaizdas suskirstomas į dvi zonas – centrą ir pakraščius, matomus 2.8 pav.

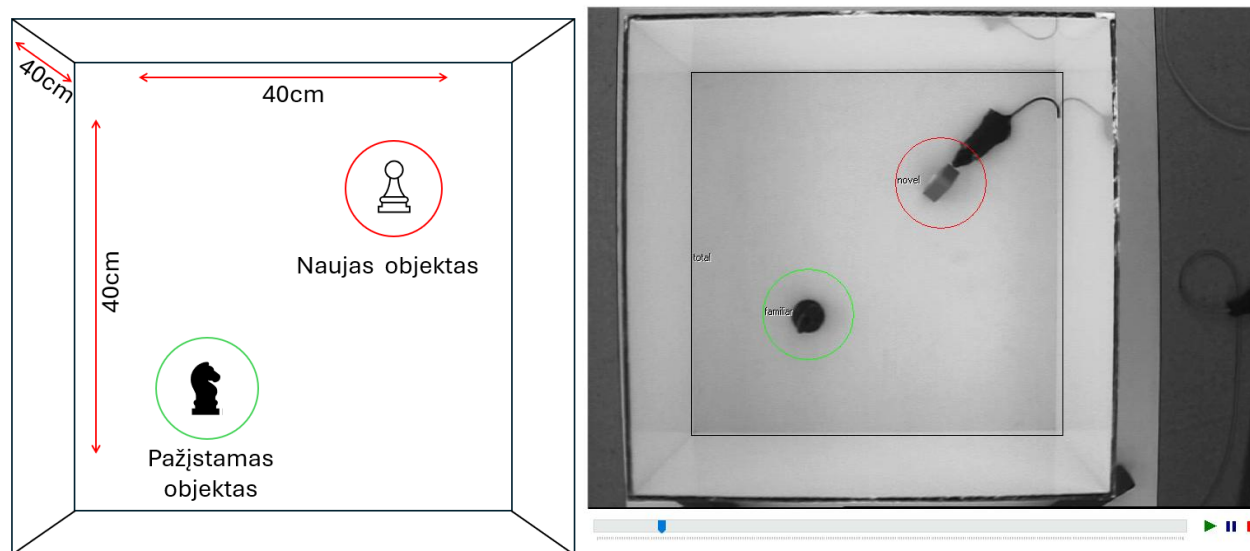


2.8 pav. Atviro lauko labirinto schema, su centrinės zonos išmatavimais (kairėje). Vaizdo įrašo analizė programoje „Viewer 3“ ekrano nuotrauka (dešinėje), matomas suskirstymas dvejomis zonomis- centru ir pakraščiais.

Išanalizavus vaizdo įrašą, programa pateikia reikšmes nurodančias kiek centimetrų bendrai pelė nuėjo ir kiek kiekvienoje zonoje praleido laiko.

Naujo objekto atpažinimo testo duomenų analizė

Eksperimento duomenys vaizdo įrašo formatu yra analizuojami kompiuterinėje programoje „Viewer 3“. Prieš analizuojant programoje labirintas yra paskirstomas į tris zonas – bendrą, naujo objekto „novel“ ir pažįstamo objekto „familiar“ zonas (žr. 2.9 pav.)



2.9 pav. NORT analizavimo schema (kairėje): žalias apskritimas pažįstamo objekto zona, raudonas – naujo. Ir programos „Viewer 3“ ekrano nuotrauka (dešinėje), matomas suskirstymas zonomis – juodos spalvos bendra, raudona naujo objekto „novel“ ir žalia pažįstamo objekto „familiar“ zonos.

Išanalizavus testo video su programa „Viewer 3“ yra gaunami du duomenų tipai:

- Kiek laiko sekundėmis praleista prie naujojo objekto - T_N ;
- Kiek laiko sekundėmis praleista prie pažįstamo objekto - T_F .

Su **formule 1** galima apskaičiuoti diskriminacijos indeksą (Szczepańska et al., 2023).

$$DI = \frac{T_N - T_F}{T_N + T_F}$$

1 formulė. NORT diskriminacijos indekso formulė. T_N – laikas prie naujo objekto, T_F – laikas prie pažįstamo objekto.

- $DI > 0$ Rodo, jog pelė skiria daugiau dėmesio naujam objektui, nesutrikusi atpažinimo atmintis.
- $DI = 0$ Rodo, jog pelė abiem objektams skiria tiek pat dėmesio.
- $DI < 0$ Rodo, jog pelė skiria daugiau dėmesio pažįstamam objektui, galimai dėl patiriamo nerimo arba sutrikusios atminties.

2.2.6. Statistinė analizė

Iš testų vaizdo įrašų „Viewer 3“ programine įranga gauti duomenys surašomi į „Excel“ lenteles, JASP programine įranga patikrinamas duomenų normalumas Shapiro-Wilk testu, tuomet su Spearman koreliacijos testu JASP programoje skaičiuojamos koreliacijos, bei braižomi grafikai.

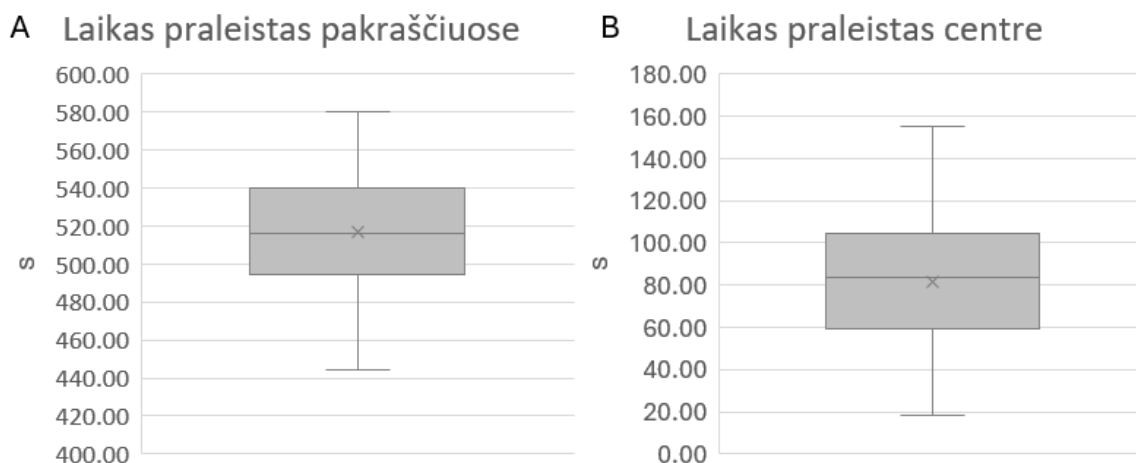
Spearman koreliacijos teste $r(\rho)$ = koreliacijos koeficientas, jei gauta $p < 0,05$.

3. Rezultatai

Iš viso buvo ištirtos 44 C57BL/6J linijos pelės atviro lauko, Y labirinto ir naujo objekto atpažinimo testais. Apskaičiuoti Spearman koreliacijos koeficientai tarp atskirų elgsenos bruožų – lokomocijos, darbinės ir ilgalaikės atminties, bei nerimo. Taip pat apskaičiuoti koreliacijos koeficientai tarp šių elgsenos bruožų ir elektrofiziologinių parametrų – spontaninių osciliacijų, ASSR galios santykio ir PLI stimuliacijos.

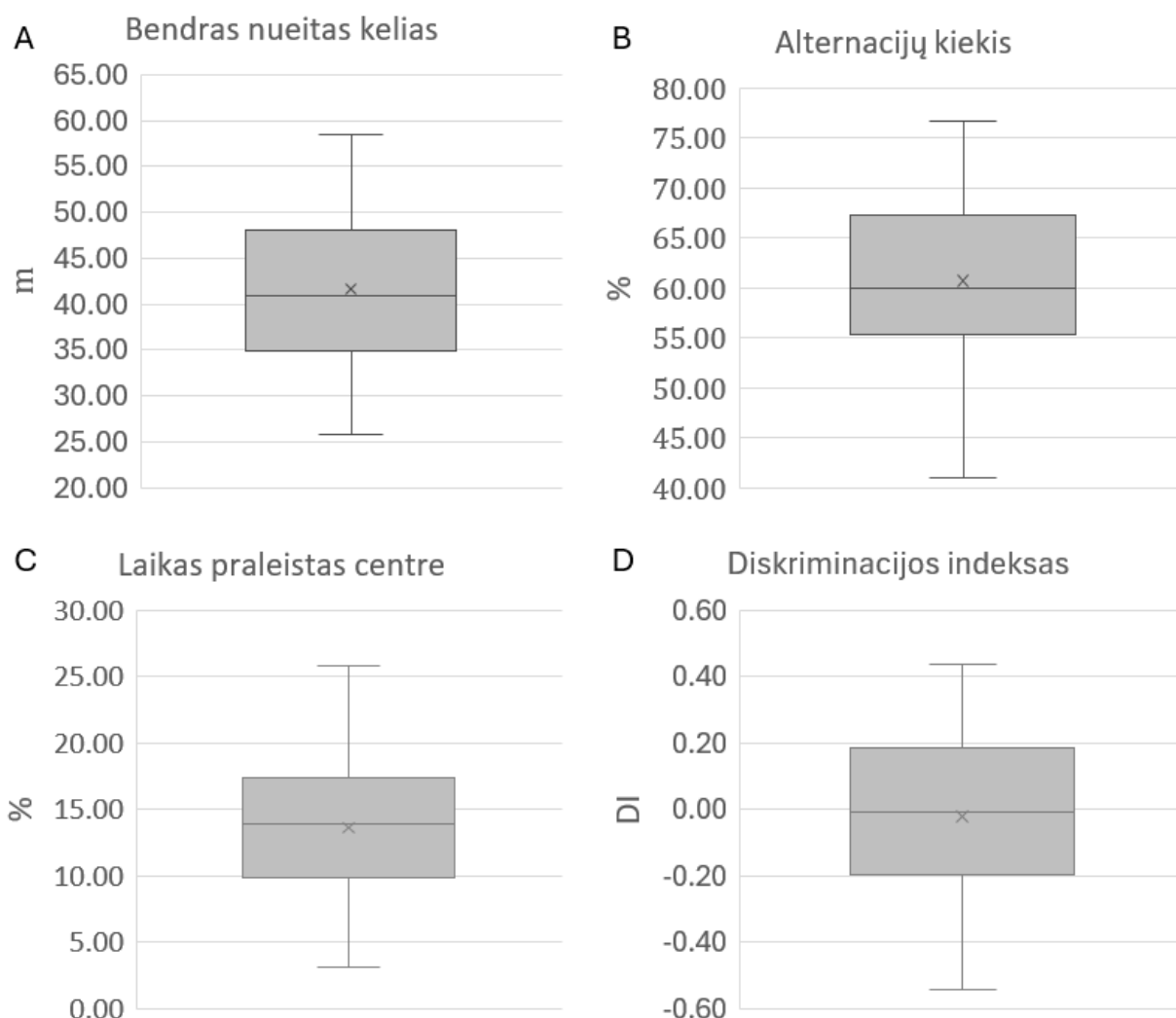
3.1. Elgseniniai biožymenys ir jų tarpusavio koreliacijos

Atviro lauko labirinte buvo stebėta pelės lokomocija 3.1(A) pav., bei kiek laiko pelė praleidžia centre ir kiek pakraščiuose. Vidutiniškai pelė nuėjo $41,65 \pm 8,56$ m. ($n=44$, $p=0.969$ Shapiro-Wilk testas). Pakraščiuose (3.1(A) pav.) pelė vidutiniškai praleido $517,15 \pm 30,31$ s ($n=44$, $p=0.980$ Shapiro-Wilk testas). Ir centre (3.1(B) pav.) $81,75 \pm 30,25$ s ($n=44$, $p=0.980$ Shapiro-Wilk testas). Taip pat vadovaujantis autoriais (Peng et al., 2023; Sultana et al., 2019), kurie teigia, kad pelė yra nerimastinga, jei mažiau laiko praleidžia labirinto centre, iš atviro lauko duomenų (laiko centre ir pakraščiuose) buvo apskaičiuotas pelės laikas centre procentais (3.2(C) pav.), vidutiniškai centre praleido $13,62 \pm 4,98\%$ laiko ($n=44$, $p=0.623$ Shapiro-Wilk testas).



3.1 pav. Laiko pasiskirstymo atviro lauko teste stačiakampiai grafikai. (A) Laikas praleistas pakraščiuose. (B) Laikas praleistas centre.

Atlikus Y labirinto testą, nustatyta, kad tirtoms pelėms būdinga $60,71 \pm 8,13$ % alternacijų ($n=44$, $p=0.91$ Shapiro-Wilk testas), grafiškai atvaizduotą 3.2(B) pav.



3.2 pav. Elgsenos testų rezultatų pasiskirstymas, stačiakampėse diagramose. (A) Atviro lauko teste nueito bendro atstumo. ; (B) Y labirinto alternacijų kiekis; (C) Atviro lauko testo laikas praleistas centre; (D) NORT diskriminacijos indeksas.

Naujo objekto atpažinimo rezultatai parodė jog pusė pelių galimai buvo labai nerimastingos, pelė neprisiminė pažįstamo objekto po 24h pertraukos arba bendrai teikė daugiau dėmesio vienai iš dviejų skirtingų figūrėlių, nes pusės pelių diskriminacijos indeksas buvo mažesnis už nulį. Grafike esnačiame 3.2(D) pav. yra matomas NORT rezultatų pasiskirstymas, kai DI yra intervale nuo -1 iki 1 (n=44).

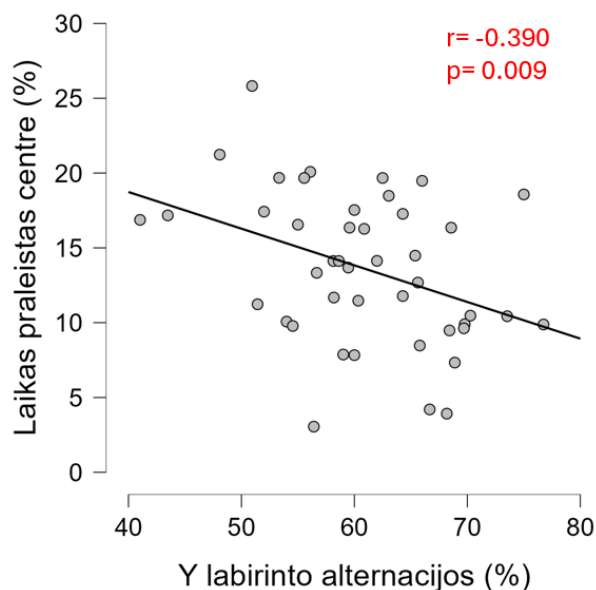
Tiriant elgsenos bruožus sveikose pelėse, svarbu yra patikrinti ar vieni bruožai, pavyzdžiui lokomocija yra susiję su darbine ar trumpalaike pelių atmintimi. Šiam tikslui, buvo pasitelkta Spearman koreliacijų analizė. Apskaičiuotos 6 unikalios koreliacijos iš jų 1 buvo statistiškai reikšminga, 3.3 pav.

Bendras nueitas kelias (cm)		-0.147	-0.079	-0.128
Laikas praleistas centre (%)	-0.147		-0.39**	-0.187
Y labirinto alternacijos (%)	-0.079	-0.39**		0.01
NORT DI	-0.128	-0.187	0.01	

Bendras nueitas kelias (cm) Laikas praleistas centre (%) „Y labirinto“ alternacijos (%) NORT DI

3.3 pav. Elgsenos biožymenų tarpusavio koreliacijos, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Tyrimo rezultatai parodė statistiškai reikšmingą neigiamą koreliaciją tarp DA rodiklių, vertintų Y labirinto testu, ir trukmės, praleistos atviro lauko labirinto centre – parametro, siejamo su nerimą primenančiu elgesiu ($r = -0,39$, $p = 0,009$). (3.4 pav.). Šis ryšys rodo, kad gyvūnai, pasižymintys stipresniu nerimą primenančiu elgesiu (t. y. vengiantys atviros erdvės centro), turi prastesnius DA rezultatus. Tai leidžia daryti prielaidą, jog emocinė būsena, ypač nerimo lygis, gali neigiamai paveikti pažintines funkcijas, tokias kaip DA, net ir sveikų gyvūnų grupėje. Šis sąryšis svarbus vertinant elgesio ir kognityvinių funkcijų tarpusavio ryšius bei gali būti reikšmingas interpretuojant elgsenos ir elektrofiziologinių parametrų sąsajas patologiniuose modeliuose, tokiuose kaip šizofrenija



3.4 pav. Laiko praleisto centre ir Y labirinto alternacijų sąryšio sklaidos diagrama.

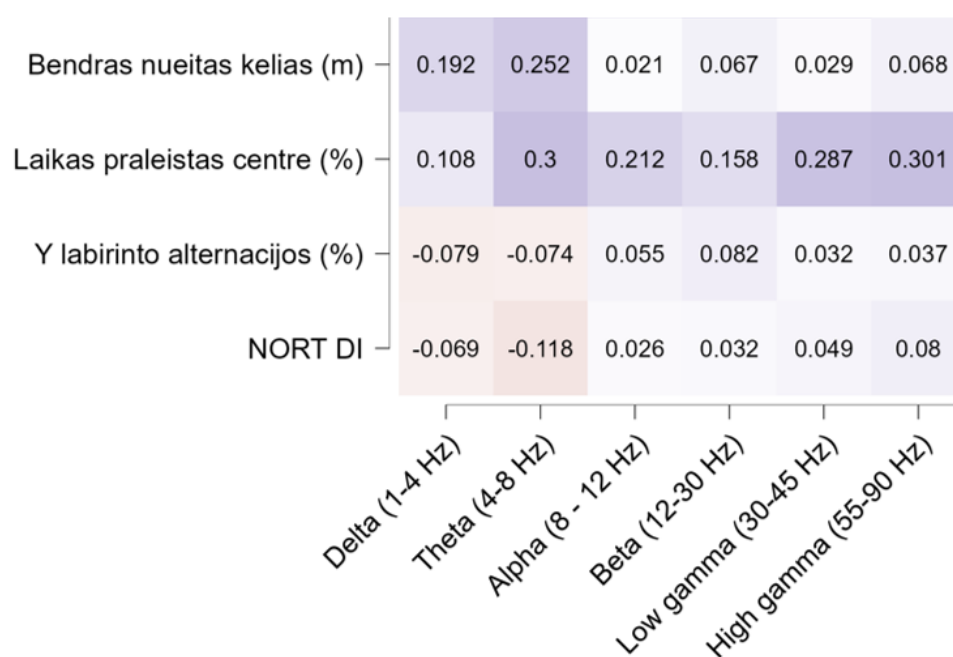
3.2. Elgsenos bruožų ir elektrofiziologinių parametų koreliacijos

Iš 44 – ių tirtų pelių, 37 – ioms buvo sėkmingai atlikti elektrofiziologiniai matavimai, iš šių parametų Dokt. U. J. išskaičiavo spontaninį smegenų aktyvumą, ir suskirstė smegenų osciliacijas į skirtingus dažnio ruožus (3.5 pav.).



3.5 pav. spontaninės smegenų osciliacijos

Paskaičiuotos spontaninių bangų koreliacijos su elgsenos bruožais, 3.6 pav., statistiškai reikšmingų koreliacijų nerasta.



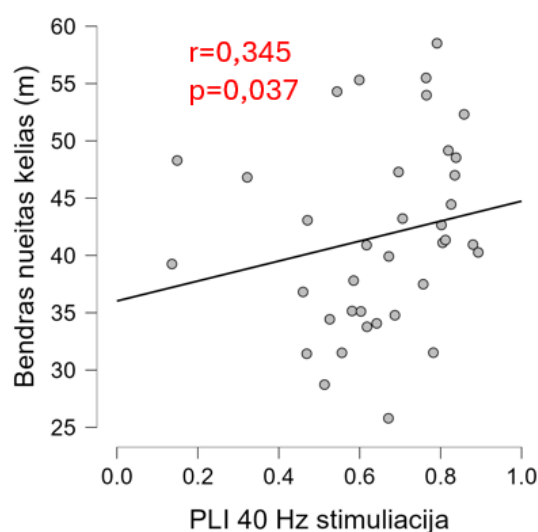
3.6 pav. Elgsenos bruožų ir spontaninių osciliacijų koreliacijos, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Taip pat buvo skaičiuotos koreliacijos tarp ASSR parametų ir elgsenos bruožų, iš viso buvo gauta 32 unikalios Spearman Rho reikšmės, iš jų 3 buvo statistiškai reikšmingos ($p < 0,05$), 3.8 pav.

Bendras nueitas kelias (m)	-0.04	0.144	0.345*	-0.068	-0.069	0.205	0.179	-0.064
Laikas praleistas centre (%)	0.471**	-0.173	-0.164	-0.077	0.451**	-0.131	-0.121	-0.042
Y labirinto alternacijos (%)	-0.113	0.151	0.102	-0.144	-0.072	0.201	0.055	0.023
NORT DI	-0.027	0.237	0.066	0.11	-0.032	0.216	0.089	0.237
	PLI 10 Hz stimuliacija	PLI 20 Hz stimuliacija	PLI 40 Hz stimuliacija	PLI 80 Hz stimuliacija	Galios 10Hz santykis	Galios 20Hz santykis	Galios 40Hz santykis	Galios 80Hz santykis

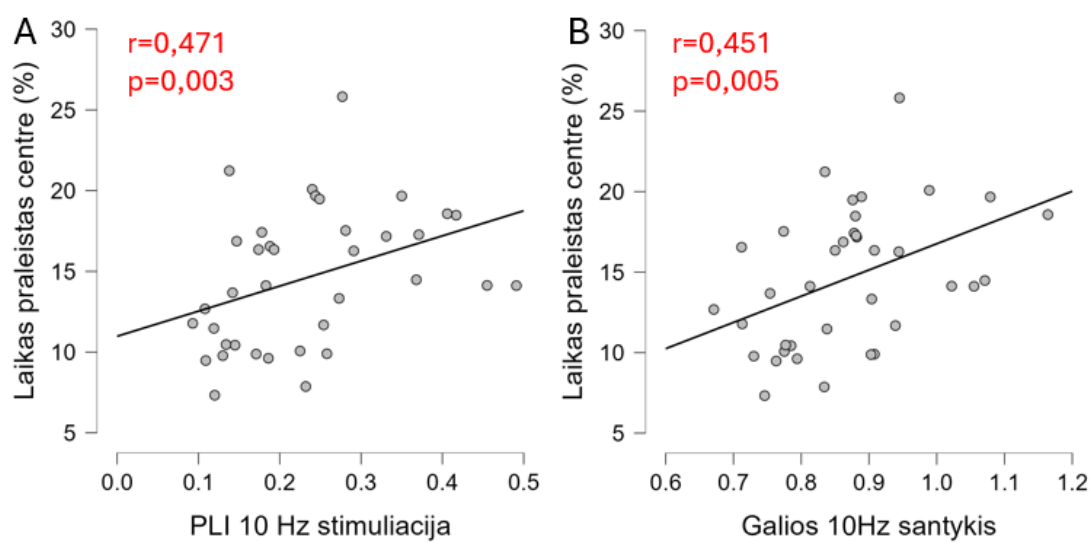
3.8 pav. Elgsenos bruožų ir ASSR parametrų koreliacijos, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Atviro lauko labirinte, bendras nueitas kelias, rodantis pelių lokomociją, buvo teigiamai susijęs su PLI 40Hz stimuliacija ($r=0,345$, $p=0,037$), 3.4 pav.



3.4 pav. Bendro nueito kelio ir PLI 40 Hz stimuliacijos sąryšio sklaidos grafikas.

Išvestinis atviro lauko labirinto parametras – laikas praleistas centre procentine išraiška, rodantis pelių nerimą, statistiškai reikšmingai koreliavo su ASSR PLI 10 Hz stimuliacija ($r=0,471$, $p=0,003$) ir galios 10 Hz santykiu ($r=0,451$, $p=0,005$), šių koreliacijų sklaidos grafikus matome 3.5 pav.



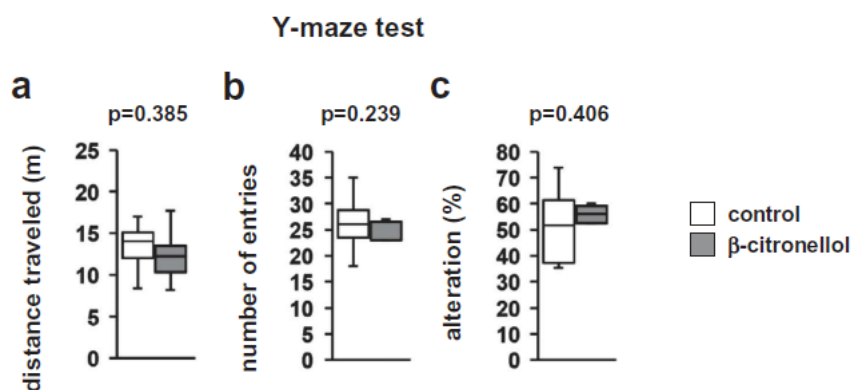
3.5 pav. ASSR ir laiko praleisto centre koreliacijos. (A) Laiko centre ir PLI 10Hz stimuliacijos (B) Laiko centre ir galios 10Hz santykio sąryšio sklaidos diagramos.

4. Rezultatų aptarimas

4.1. Y labirinto rezultatų aptarimas

Gauti rezultatai atitinka literatūroje aprašytus duomenis. Remiantis Deacon ir Rawlins (2006), sveikų pelių spontaninės alternacijos vidurkis Y formos labirinte turėtų siekti apie 65 % arba mažiau, o šiame tyrime nustatytas darbinės atminties vidurkis sudarė maždaug 61 %, kas patvirtina rezultatų atitiktį ankstesniems standartams (Deacon & Rawlins, 2006).

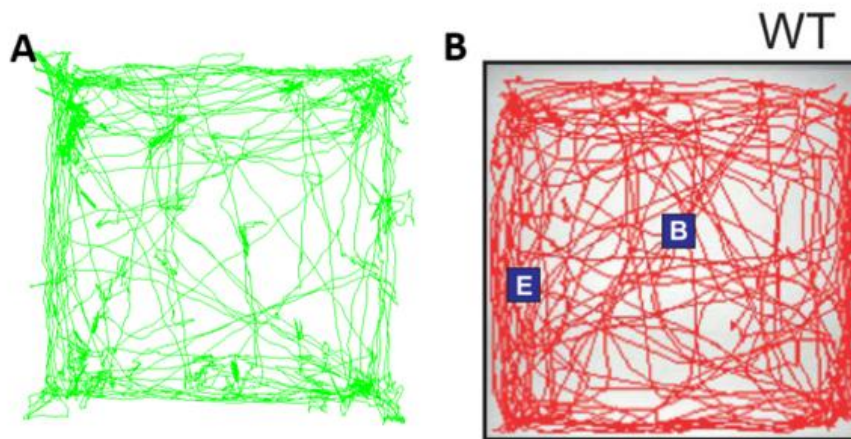
2020 metais Ueno su kolegomis tyrė β -citronelolio įtaką pelių elgsenai ir kaip vieną iš elgsenos testų naudojo Y labirintą, jo rezultatus matome 4.1 pav. β -citronelolis įtakos DA nepadarė, tačiau matome, kad Ueno tyrime gauti rezultatai šiek tiek skiriasi nuo šiame darbe gautų rezultatų, β -citronelolio tyrimo kontrolinėje grupėje mediana yra apie 51%, tuo tarpu šiame magistro baigiamajame darbe gauta mediana yra 60%. Šie skirtumai gali būti dėl skirtingų tyrimo sąlygų, pavyzdžiui laboratorijos aplinkos, kurioje buvo atliekami tyrimai. Esant pastoviems orientyrams aplinkoje pelėms lengviau orientuotis, šio tyrimo atveju orientyrai nebuvo specialiai sužymėti ar padėti, tačiau patalpoje buvo baldų, pagal kuriuos pelės galėjo geriau orientuotis, ko pasekoje galėjo būti gauti geresni rezultatai.



4.1 pav. β -citronelolio įtaka Y labirinto rezultatams (Ueno et al., 2020).

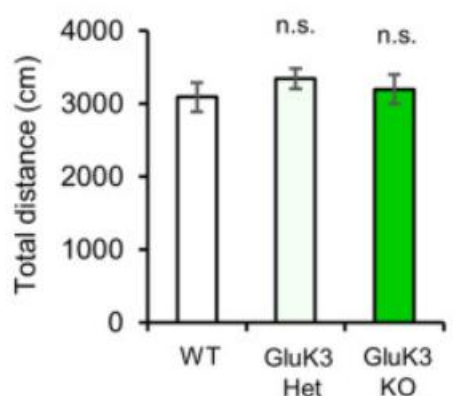
4.2. Atviro lauko labirinto rezultatų aptarimas

Vienas pagrindinių atviro lauko labirinto parametrų yra bendras nueitas kelias. 4.2.A pav., palyginimui, yra šiame darbe užfiksuota vienos pelės nueita trajektorija ir 4.2.B paveiksle Seibenhener su Wooten pelės trajektorija publikacijoje apie atviro lauko labirinto naudojimą lokomocijai ir neringam elgesiui pelėse tirti (Seibenhener & Wooten, 2015).



4.2 pav. Pelės nueitas kelias atviro lauko labirinte. (A) šio baigiamojo darbo; (B) Seibenhener ir Wooten tyrimo iliustracija, „WT“ – laukinis gyvūno tipas, gentiškai nemodifikuotas, „B“ – pradžos taškas, „E“ – pabaigos taškas, (Seibenhener ir Wooten, 2015).

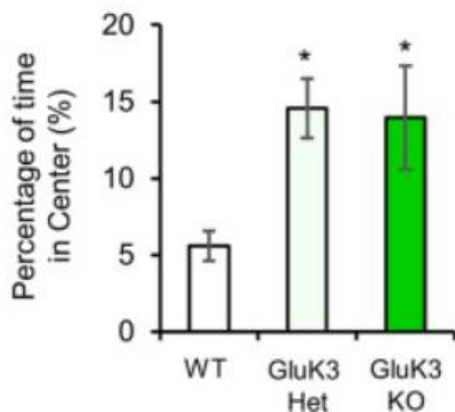
Šio baigiamojo darbo rezultatai buvo palyginti su Iida ir kolegų 2024 metų publikacija, apie pelių elgseną esant kainato receptoriaus nokautui ir GluK3 subvieneto rolę nerimui (Iida et al., 2024). Šioje publikacijoje, eksperimentinis labirinto modelis ganėtinai panašus į šio baigiamojo darbo, tačiau labirinto kraštinės po 50 cm, o ne po 40 cm, bet eksperimento trukmė ta pati – 10 min. Iida ir kolegų tyrime laukinio tipo pelė per 10 min nuėjo vidutiniškai 3000 cm (pav. 4.3), tuo tarpu šiame baigiamajame darbe – apie 4000 cm. Skirtumas rezultatuose galimai yra dėl šiek tiek besiskiriančio labirinto dydžio, taip pat dėl pelių pratinimo prie ėmimo į rankas, Iida ir kolegų publikacijoje pelės buvo imamos į rankas tris dienas iš eilės prieš eksperimentą, po tris minutes kiekviena. O šiame baigiamajame darbe pelės nebuvo papildomai pratinamos prie ėmimo į rankas. Taip pat ir apšvietimas skyrėsi, lyginamoje publikacijoje apšvietimas buvo 5 lx, o šiame darbe 12 lx. Išvardinti veiksniai ir kitos sąlygos, pavyzdžiui patalpos apstatymas, temperatūra, pašalinis triukšmas galėjo taip pat daryti įtaką tyrimų rezultatams.



4.3 pav. Bendras nueitas atstumas atviro lauko labirinte, „WT“ – laukinis tipas, „GluK3 Het“ – GluK3 subvieneto heterozigotas, „GluK3 KO“ – GluK3 nokautas, (Iida et al, 2024).

Tame pačiame straipsnyje Iida ir kolegų tyrė ir pelių nerimastingumą. Jie taip pat kaip ir šiame darbe, skaičiavo kiek procentų laiko pelė praleidžia labirinto centrinėje dalyje (4.4 pav.), kuri apima

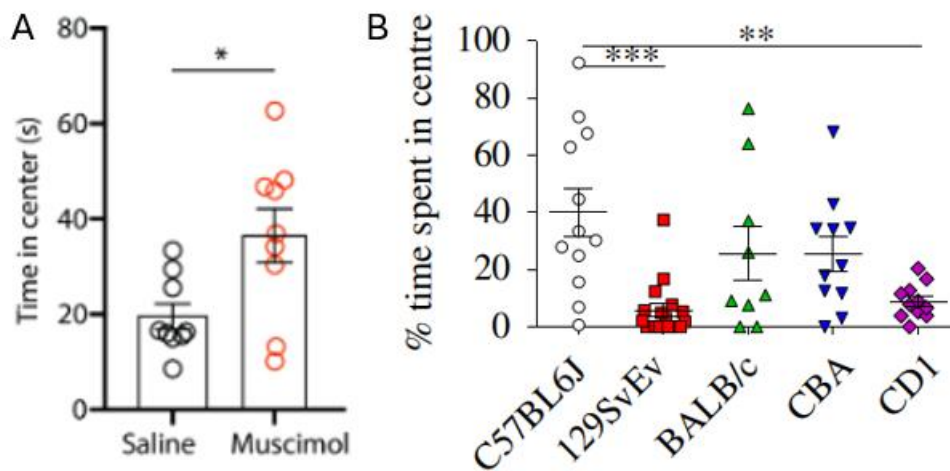
25% viso labirinto ploto, tik skaičiavimus atliko programa, kuri ir analizuoja vaizdo įrašą, o ne rankiniu būdu Excell programa, iš duomenų, gautų „Viewer 3“ programa, kaip šiame baigiamajame darbe. Minėtoje publikacijoje laukinio tipo pelės centre praleisdavo vidutiniškai apie 6% laiko, o šiame baigiamajame darbe – 15% viso laiko, praleisto labirinte. Rezultatai skiriasi daugiau nei du kartus. Taip gali būti dėl tokių pat priežasčių, kaip ir praėjusiame pavyzdyje: dėl šiek tiek besiskiriančio labirinto dydžio, taip pat dėl pelių pratinimo prie ėmimo į rankas, Iida ir kolegų publikacijoje pelės buvo imamos į rankas tris dienas iš eilės prieš eksperimentą, po tris minutes kiekviena, dėl ko pelių nerimas testo metu turėjo būti mažesnis. O šiame baigiamajame darbe pelės nebuvo papildomai pratinamos prie ėmimo į rankas. Taip pat ir apšvietimas skyrėsi, lyginamoje publikacijoje apšvietimas buvo tik 5 lx, dvigubai mažesnis nei šiame darbe (12 lx), blausesnis apšvietimas taip pat galėjo prisidėti prie mažesnio pelių nerimastingumo. Taip pat ir tyrimo imtis publikacijoje tris su puse karto mažesnė – vietoje 44 pelių kaip šiame darbe, publikacijoje buvo tik 10 pelių. Publikacijoje dėl geresnio pasiruošimo eksperimentui ir aplinkos sąlygų pelės turėjo būti mažiau nerimastingos ir praleisti daugiau laiko centre. Tačiau rezultatų palyginimas rodo, kad šiame baigiamajame darbe pelės praleido dvigubai daugiau laiko centre, t.y. buvo mažiau nerimastingos. Tad rezultatų skirtumui didesnę įtaką galėjo padaryti bendras labirinto ploto skirtumas, tiriamųjų imties neatitikimas ir programinės įrangos, kuria buvo analizuojama, skirtumai, bei nežinomos publikacijos eksperimento aplinkos sąlygos – temperatūra, triukšmas ar patalpos apstatymas.



4.4 pav. Laiko dalis praleista atviro lauko labirinto centre, „WT“ – laukinis tipas, „GluK3 Het“ – GluK3 subvieneto heterozigotas, „GluK3 KO“ – GluK3 nokautas, (Iida et al, 2024)

Tačiau vertinant laiko buvimą centre rezultatus, buvo rastas straipsnis, kuriame pateikti pelių buvimo centre duomenys sekundėmis, o ne procentais. Peng et al. tyrime apie nerimą primenančio elgesio ir nervinių grandinių ypatumus po lėtinio vidutinio stiprumo triukšmo poveikio pelėms, atlikta atviro lauko labirinto teste, arena yra 50×50×40 cm dydžio ir susideda iš centrinio kvadrato (25×25 cm) ir periferinės zonos, apsuptos aukštomis sienelėmis (Peng et al., 2023). Pelė buvo patalpinta viename arenos kampe, apšviestame 10 liuksų apšvietimu, ir galėjo laisvai tyrinėti aplinką 5

minutes. Jos judėjimo trajektorija buvo įrašoma vaizdo kamera. Minėtos publikacijos atviro lauko testo rezultatai (4.5(A) pav.) skiriasi kelis kartus, nuo šiame darbe gautų rezultatų. Publikacijoje vidutinė rezultatų vertė yra apie 22 sekundes, o šiame darbe pelės vidutiniškai labirinto centre praleisdavo 82 sekundes. Tačiau publikacijoje kontrolinė „Saline“ grupė yra tuo pačiu ir tiriamoji grupė ($n=9$), kuri $110 \times 72 \times 90$ cm dydžio arenoje su 100 liuksų apšvietimu, 4 savaites buvo veikama 4h trukmės, 85 dB baltuoju triukšmu. Po veikimo triukšmu, prieš atviro lauko labirinto testą sekė 4 savaitių poilsis nuo buvusio triukšmo, ir 2h veikimas triukšmu prieš testą. Dėl veikimo triukšmu ir dėl perpus trumpesnės tyrimo trukmės –5 min., rezultatai galimai ir skiriasi kelis kartus.



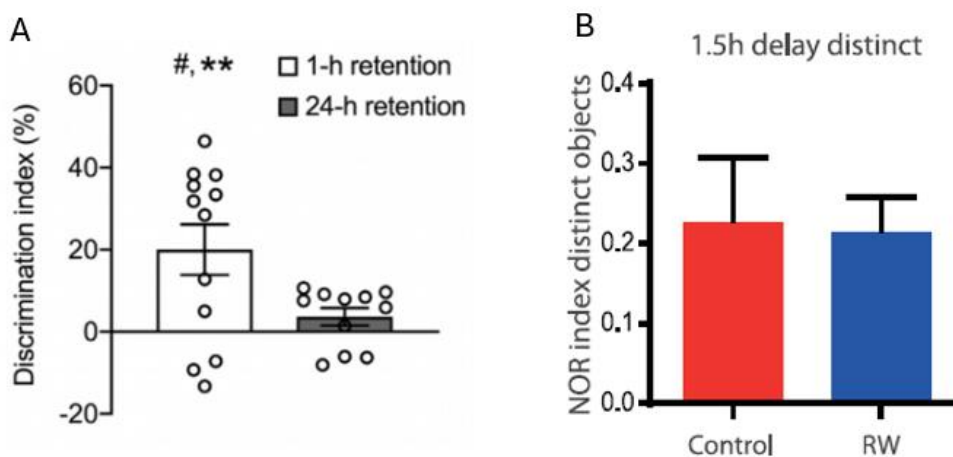
4.5 pav. (A) Muscimolio įtaka pelių, paveiktų triukšmu, laikui praleistam atviro lauko labirinto centre, kontrolinė grupė – „Saline“, (Peng et al., 2023). (B) Pelių veislių įtakos elgsenai tyrimo duomenys, rodantys kiek skirtingos veislės praleisdavo atviro lauko labirinto centre (Sultana et al., 2019).

Dar vienas tyrimas, su kuriuo galima palyginti šiame baigiamajame darbe gautus rezultatus yra atliktas Sultana ir kolegų, norint išsiaiškinti laboratorinių pelių veislių skirtumus pasireiškiančius elgsenoje (Sultana et al., 2019). Išleistame straipsnyje C57BL6J pelės vidutiniškai praleido 40% laiko labirinto centre (žr. 4.5 (B) pav.), o šio baigiamojo darbo tyrime – 15% laiko. Šis skirtumas gali būti dėl skirtingų labirinto išmatavimų ir testo eigos, bei kitų aplinkos sąlygų, taip pat kumuliacinio poveikio, nes dieną prieš atviro lauko testą, buvo atliekamas Y labirinto testas.

4.3. Naujo objekto atpažinimo testo rezultatų aptarimas

Apskaičiavus diskriminacijos indeksą, daugiau nei pusė pelių (54%) jis buvo mažesnis už nulį, t.y. pelė daugiau dėmesio skyrė senajam objektui, nei naujam. Taip gali nutikti, kai pelė yra apimta nerimo ar išsigandusi, tada ji neteikia pirmenybės naujam objektui, arba buvo per ilga 24h laiko trukmė nuo mokymosi etapo iki paties testo. Taip pat reikia atmesti dvi neigiamo DI priežastis: jog

pelės skyrė mažai laiko objektų tyrinėjimui mokymosi metu, bei jog galėjo teikti pirmenybę vienai iš figūrėlių – nes abu šie tyrimo aspektai nebuvo analizuoti šiame baigiamajame darbe. Mokslinėje publikacijoje Song ir kolegos tyrė skirtingas NORT sąlygas, 4.6(A) pav. matyti diskriminacijos indeksų pasiskirstymas kai tarp mokymosi ir testo buvo 1h pertrauka ir kai buvo 24h pertrauka (Song et al., 2021). Aiškiai matomas skirtumas tarp šių dviejų eksperimento sąlygų, kuris reiškia, kad kuo trumpesnė pertrauka tarp šių stadijų, tuo geriau pelė atsimena pažįstamą objektą. Taip pat reikšmės turi ir apsipratimas atviro lauko arenoje, šiame darbe apsipratimas truko 10 min., o pavyzdžiui viename tyrime (Bolz et al., 2015) prieš naujo objekto atpažinimo testą, pelės buvo pratinamos prie aplinkos, kurioje atliekamas NORT: Savaitę prieš tyrimą dvi dienas pelės buvo dedamos į tunelį, vedantį į naują narvą ir atgal, ir tris dienas pratinamos prie tuščios NORT arenos, leidžiant 5 minutes laisvai judėti.



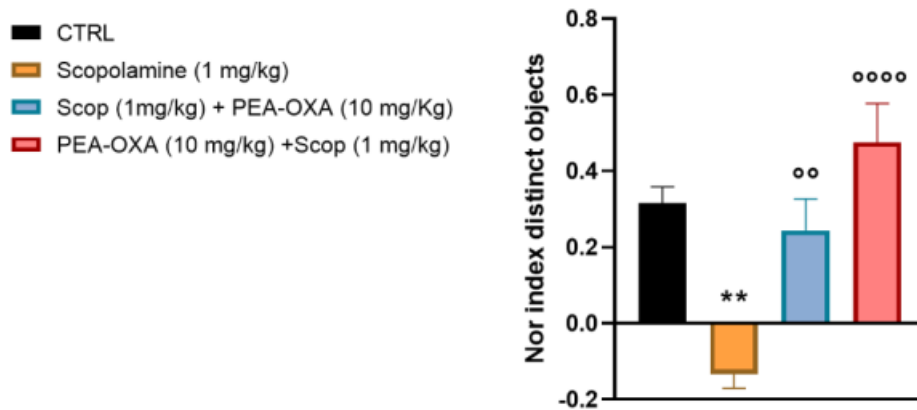
4.6 pav. (A) NORT diskriminacijos indeksas su 1h pertrauka tarp mokymosi ir testo, bei su 24h pertrauka (Song et al., 2021). (B) Naujo objekto atpažinimo rezultatai tyrime apie bėgimo įtaką atminčiai su 1,5h pertrauka (Bolz et al., 2015).

Toks pratinimas prie tyrimo, anot kitų autorių (Hurst et West, 2010), mažina pelių nerimą elgsenos testuose. Dėl to Bolz su kolegomis kontrolinėje grupėje fiksavo didesnius už 0,2 diskriminacijos indeksus, o tai rodo, kad pelių atmintis yra vidutinė (Han et al., 2019). Tad galima teigti, jog šiame darbe didelį pelių nerimą NORT tyrime ir jo atsispindėjimą rezultatuose, galėjo lemti nepakankamas pelių paruošimas testui. Taip pat galima teigti, kad pusė pelių neatsiminė pažįstamo objekto, nes 24h laiko tarpas, nuo mokymosi su vienodomis figūrėlėmis iki testo su viena nauja figūrėle buvo, per ilgas.

Tačiau lyginant tą dalį pelių ($n=22$), kurių diskriminacijos indeksas buvo teigiamas, buvo rastas Bolz et al., 2015 metais darytas tyrimas, kuriame DI kontrolinėje grupėje buvo apie 0,20 (4.6(B) pav.), kai tuo tarpu šiame darbe DI vidurkis 0,19 ($n=22$, kai $DI>0$).

Kitame 2023 metais publikuotame Belardo ir kolegų tyrime, kuriame tyrė skopolamino įtaką pelių atminčiai, buvo taip pat atliktas naujo objekto atpažinimo testas, jame kontrolinės grupės vidurkis buvo apie 0,30 (4.7 pav.) , o šiame baigiamajame darbe 0,19 ($n=22$, kai $DI>0$) (Belardo et al.,

2023). Šis ne itin didelis skirtumas gali būti dėl eksperimento dizaino, pavyzdžiui, susipažinimo su dviem vienodais objektais etapas publikacijoje truko 6 minutes, tuo tarpu šiame darbe 10 minučių. Taip pat atmintis publikacijoje buvo tiriama 5 minučių trukmės testu su viena pažįstama figūrele ir viena nauja, o šiame darbe šis etapas truko 10 minučių. Dėl šių ir kitų, nenumatytų eksperimento dizaino skirtumų, rezultatai galimai ir skiriasi.

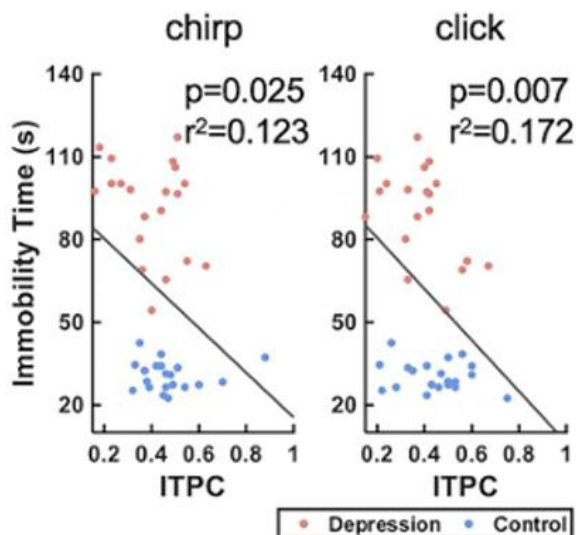


4.7 pav. Skopolamino poveikis kognityviniams gebėjimams ir prevencinis arba intervencinis gydymas su PEA-OXA skopolaminu paveiktoms pelėms (Belardo et al., 2023).

4.4. Elektrofiziologinių ir elgsenos parametrų koreliacijų aptarimas

Šiame baigiamajame darbe buvo nustatytos trys statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp elgsenos biožymenų ir ASSR parametrų. Kadangi šio darbo tikslas buvo įvertinti sąryšį tarp nuostoviųjų klausos sukeltų atsakų (ASSR) ir elgsenos bruožų sveikose pelėse, šie rezultatai gali būti reikšmingi planuojant ar interpretuojant panašius eksperimentus. Tyrimuose su C57BL/6J linijos pelėmis, kurioms taikomas farmakologinis poveikis, pavyzdžiui, naudojant NMDA receptorių antagonistą MK-801, ASSR ir elgsenos parametrų pokyčius būtų galima vertinti remiantis šiame darbe gautomis pradinėmis sąsajomis sveikame modelyje. Tai leidžia geriau suprasti, kaip patys ASSR parametrai gali atspindėti kognityvinių ir emocinių funkcijų pokyčius.

Literatūros, kurioje būtų aprašytos elgesio ir ASSR parametrų koreliacijos nėra daug, tačiau 2023 metais buvo publikuotas straipsnis, kuriame buvo tiriamas ASSR kaip depresijos biožymuo. He ir kolegės atrado, kad tarpbandinė fazių darna (*Inter-Trial Phase Coherence - ITPC*), taip pat žinoma kaip fazės fiksavimo vertė neigiamai koreliavo su pelių nejudrumo laiku priverstinio plaukimo teste (4.8 pav.) (He et al., 2023). Šiame teste nejudrumas yra siejamas su beviltiškumu, tačiau kituose elgsenos testuose nejudrumas gali rodyti ir pelių nerimą.



4.8 pav. ITPC ir pelių nejudrumo koreliacijos (He et al., 2023).

Analizuojant šio tyrimo metu nustatytas koreliacijas ir siekiant jas palyginti su anksčiau publikuotais duomenimis, buvo identifikuotas Vilniaus universiteto mokslininkų 2019 m. paskelbtas tyrimas, kuriame nagrinėti panašūs sąryšiai (Parciauskaite et al., 2019), kuriuo siekta įvertinti 40 Hz ASSR ir pažintinių užduočių atlikimo sąsajas žmonėse. Buvo nustatyta teigiama koreliacija tarp ASSR atsako stiprumo ir sinchroniškumo vėlyvosios atsako dalies metu (200–500 ms) bei vidutinio žingsnių skaičiaus atliekant „Tower of London“ užduotį. Ši sąsaja rodo, kad vėlyvosios latencijos gama atsakas į 40 Hz klausos stimulą gali būti susijęs su planavimo ir problemų sprendimo gebėjimais. Rezultatai palaiko hipotezę, kad 40 Hz ASSR gali atspindėti aukštesnio lygio pažintinius (top-down) procesus ir būti naudinga priemonė tiriant pažinimo ir neurofiziologinių smegenų veiklos rodiklių ryšį. Nors šiame baigiamajame darbe reikšmingų koreliacijų tarp ASSR parametrų ir pažintinių funkcijų nebuvo nustatyta, tik tarp nerimo ir lokomocijos, literatūroje vis dažniau pabrėžiamas potencialus 40 Hz ASSR, kaip pažintinių gebėjimų neurofiziologinio žymens, vaidmuo. Tyrimai su žmonėmis rodo, kad tam tikri ASSR parametrai gali būti susiję su aukštesnio lygio kognityviniais procesais, tokiais kaip planavimas ar problemų sprendimas, o tai atveria galimybes tolesniems tyrimams su gyvūnų modeliais, siekiant išsamiau ištirti šiuos ryšius.

Apibendrinant, sveikų pelių grupėje nustatyti sąryšiai tarp kai kurių ASSR parametrų ir elgsenos bruožų, ypač susijusių su nerimu, leidžia manyti, kad ASSR metodas gali būti naudingas tiriant emocinius ar sensorinius elgesio aspektus gyvūnų modeliuose.

4.5. Tyrimo trūkumai

Atliekant šį tyrimą buvo laikomasi nuoseklios elgesio testavimo sekos, tačiau kai kurie metodologiniai aspektai galėjo turėti įtakos rezultatams. Visi trys elgsenos testai – atviro lauko, naujo objekto pažinimo ir Y labirinto – buvo atliekami po vieną per dieną, o tai galėjo sukelti kumuliacinį

poveikį, susijusį su stresu ar išmokimu, ypač vėlesniuose testuose. Nors naujo objekto atpažinimo testas buvo atliekamas po 24 valandų nuo mokymosi fazės, kiti testai galėjo veikti kaip papildomi dirgikliai, potencialiai paveikę elgesio atsakus, bei bendrai 24h buvo per ilgas laiko tarpas, kad pelės dar prisimintų pažįstamą objektą, taip galima teigti palyginus su Song et al., publikacija 4.7(A) pav., matomas skirtumas tarp DI procentinės išraiškos esant 24h pertraukai ir 1h pertraukai. NORT rezultatų vidurkis ties 0, gali taip pat rodyti, kad jos teikė pirmenybę vienai iš figūrų. Idealiai suplanuotame eksperimente, reikėjo atlikti papildomus tyrimus ir pasirinkti figūras, kurioms pelės vienodai skiria dėmesio pirmą kartą jas matydamos.

Dar vienas ribojantis veiksnys – ASSR parametrų registravimo laiko tarpas: jie buvo registruoti praėjus dviem savaitėms po elgsenos testų, todėl kyla klausimas dėl šių duomenų tiesioginio palyginamumo. Idealyje šio tyrimo metodologijoje, ASSR matavimai turėtų būti atliekami tuo pačiu metu, kai pelė dalyvauja elgsenos teste, tačiau tuo metu, buvo ribotos techninės galimybės tam įgyvendinti. Be to, ASSR duomenis rinko kita tyrėja, tad, nors metodika išliko vienoda, negalima visiškai atmesti procedūrinių skirtumų galimos įtakos. Galiausiai, nors imties dydis ($n = 37$) laikytinas pakankamu bendrai analizei, jis riboja galimybę atlikti detalesnę subgrupių analizę ar aptikti silpnesnius poveikius.

Išvados

1. Nustatyta neigiama koreliacija tarp darbinės atminties ir nerimo rodiklių kontrolinėje pelių grupėje;
2. Reikšmingų koreliacijų tarp spontaninio smegenų aktyvumo ir elgesio parametrų nenustatyta;
3. Nustatyta teigiama koreliacija tarp 40 Hz sinchronizacijos ir motorinio aktyvumo;
4. Nustatyta teigiama koreliacija tarp 10 Hz sinchronizacijos parametrų ir nerimo rodiklių.

Autoriaus asmeninis indėlis ir padėka

Šiame darbe atlikau elgsenos eksperimentus su 44 pelėmis, taikydama tris skirtingus elgsenos testus, skirtus įvertinti jų motorinius, emocinius ar kognityvinius rodiklius (Investigation). Eksperimentų vaizdo įrašus analizavau naudodama „Viewer 3“ programą, išgaudama ir struktūrizuodama elgsenos duomenis tolimesnei analizei (Data Curation).

Parengiau išsamią literatūros analizę, apžvelgdama ankstesnius tyrimus elgsenos neurobiologijos srityje bei jų sąsajas su mano tyrimu (Writing – Original Draft). Taip pat išsamiai aprašiau naudojamus medžiagas ir metodus, pateikdama tyrimo dizaino, eksperimentinių procedūrų ir duomenų analizės metodiką (Methodology, Writing – Original Draft).

Atlikau statistinę analizę, siekdama įvertinti elgsenos testų ir elektrofiziologinių matavimų tarpusavio sąsajas, skaičiavau koreliacijas ir vertinau duomenų reikšmingumą (Formal Analysis). Gauti rezultatai buvo sugrupuoti ir pateikti aiškia vizualine forma (grafikai, lentelės), siekiant tinkamai juos interpretuoti ir palyginti su ankstesniais moksliniais duomenimis (Visualization).

Galiausiai, atlikau gautų rezultatų interpretaciją ir jų aptarimą, lygindama juos su literatūros duomenimis bei aptardama galimus mechanizmus ir tyrimo ribotumus (Writing – Original Draft, Writing – Review & Editing).

Dėkoju baigiamojo darbo vadovui Dr. Robertui Guzulaičiui už pasiūlytą baigiamojo darbo temą, kartu suformuluotus tikslus ir uždavinius, pagalbą planuojant ir atliekant elgsenos testus, bei palaidumą viso bendradarbiavimo laikotarpiu.

Tai pat dėkoju doktorantei Urtei Jašinskytei už atliktus elektrofiziologinius matavimus ir skaičiavimus.

VILNIAUS UNIVERSITETAS
GYVYBĖS MOKSLŲ CENTRAS

Rasa Girijotaitė

Magistro baigiamasis darbas

Nuostoviųjų klausos atsakų ir elgsenos bruožų sąryšis

SANTRAUKA

Šizofrenija (ŠZ) – psichikos sutrikimas, paveikiantis 1% populiacijos, kurio metu patiriamos klausos haliucinacijos, kliesėsiai ar socialinis atsiribojimas. Tam, kad būtų suprasti ligos mechanizmai – pasitelkiami gyvūniniai modeliai. Vienas iš dažniausiai naudojamų šizofrenijos modelių – sisteminis NMDA receptorių slopinimas antagonistais. Tokiu būdu modeliuojant į šizofreniją panašius simptomus gyvūnams sukeliami tiek elgseniniai pokyčiai, padidėjęs motorinis aktyvumas, kognityviniai sutrikimai, bei stebima pakitusi smegenų veikla. Svarbu, kad pasikeičia nuostovieji klausos atsakai (ASSR), kurie yra potencialūs šizofrenijos biožymekliai tiek ligos diagnozavimui, tiek ir jos prognozavimui. Vis dėlto, nėra iki galo aišku, kaip šie elektrofiziologiniai biožymenys siejasi su elgesio parametrais, kurie kinta modeliuojant šizofreniją, kontrolinėje grupėje. ASSR ryšio su kognityviniais ir emociniais elgsenos rodikliais išsiaiškinimas gali prisidėti prie tikslesnio ASSR parametrų pokyčių aiškinimo patologiniuose kontekstuose.

Šio magistrinio darbo tikslas – įvertinti sąryšį tarp smegenų elektrinio aktyvumo parametrų ir elgsenos bruožų sveikose pelėse. Tyrime naudoti Y labirinto, atviro lauko, bei naujo objekto atpažinimo elgsenos testai. Taip pat įvertintas spontaninis smegenų aktyvumas, bei gebėjimas sinchronizuotis pateikiant skirtingo dažnio garsinius stimulus sukeliant ASSR atsakus. Tyrimo metu nustatyta neigiama koreliacija tarp nerimo ir darbinės atminties rodiklių. Parametrai vertinti elgseniniais testais nekoreliavo su smegenų spontaninio aktyvumo rodikliais. Taip pat nustatytos teigiamos koreliacijos tarp 40 Hz ASSR ir motorinio aktyvumo, bei 10 Hz ASSR ir nerimo. Apibendrinant, šis darbas prisideda prie pelių elgesio ir ASSR ryšio supratimo ir suteikia pagrindą tolesniems tyrimams naudojant šizofrenijos modelius graužikuose.

VILNIUS UNIVERSITY
LIFE SCIENCES CENTER

Rasa Girijotaitė

Master's thesis

The Relationship Between Auditory Steady-State Responses and Behavioural Traits

ABSTRACT

Schizophrenia (SZ) is a psychiatric disorder affecting approximately 1% of the population, characterized by auditory hallucinations, delusions, and social withdrawal. To better understand the underlying mechanisms of the disorder, animal models are commonly employed. One of the most frequently used models of schizophrenia involves systemic blockade of NMDA receptors using antagonists. This approach induces schizophrenia-like symptoms in animals, including behavioural alterations such as increased locomotor activity and cognitive impairments, alongside changes in brain function. Notably, alterations in auditory steady-state responses (ASSRs) have been observed, which are considered potential electrophysiological biomarkers of schizophrenia, relevant for both diagnosis and prognosis. However, it remains unclear how these electrophysiological markers are associated with behavioural changes observed in schizophrenia models, particularly within control (healthy) groups. Understanding the relationship between ASSRs and cognitive or emotional behavioural traits could enhance the interpretation of ASSR alterations in pathological contexts.

The aim of this master's thesis was to assess the relationship between parameters of brain electrical activity and behavioural traits in healthy mice. The behavioural tests employed included the Y-maze, open field, and novel object recognition tasks. Additionally, spontaneous brain activity and the capacity for neural synchronization in response to auditory stimuli of various frequencies (ASSRs) were evaluated. The results revealed a negative correlation between anxiety-related behaviour and working memory performance. Behavioural parameters did not correlate with measures of spontaneous brain activity. However, positive correlations were identified between 40 Hz ASSR and locomotor activity, as well as between 10 Hz ASSR and anxiety levels. In conclusion, this study contributes to a better understanding of the relationship between behaviour and ASSRs in mice and provides a foundation for future research using rodent models of schizophrenia.

Literatūros sąrašas

- Akkerman, S. (2012). Object recognition testing: Methodological considerations on exploration and discrimination measures. *Behav. Brain, Res.* 232 (2), 335–347.
- Amin, S. N., El-Aidi, A. A., Ali, M. M., Attia, Y. M., & Rashed, L. A. (2015). Modification of Hippocampal Markers of Synaptic Plasticity by Memantine in Animal Models of Acute and Repeated Restraint Stress: Implications for Memory and Behavior. *NeuroMolecular Medicine*, 17(2), 121–136. <https://doi.org/10.1007/s12017-015-8343-0>
- Ang, M. J., Lee, S., Kim, J.-C., Kim, S.-H., & Moon, C. (2021). Behavioral Tasks Evaluating Schizophrenia-like Symptoms in Animal Models: A Recent Update. *Current Neuropsychopharmacology*, 19(5), 641–664. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200814175114>
- Baddeley, A. (2012). Working memory: Theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*, 63, 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>.
- Belardo, C., Boccella, S., Perrone, M., Fusco, A., Morace, A. M., Ricciardi, F., Bonsale, R., ELBini-Dhouib, I., Guida, F., Luongo, L., Bagetta, G., Scuteri, D., & Maione, S. (2023). Scopola-mine-induced memory impairment in mice: Effects of PEA-OXA on memory retrieval and hippocampal LTP. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14399. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10532394/>
- Benes, F. M., & Berretta, S. (2001). GABAergic interneurons: Implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 25(1), 1–27. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00225-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00225-1)
- Brandenberger, G. (2003). The ultradian rhythm of sleep: Diverse relations with pituitary and adrenal hormones. *Revue neurologique*, 159(11 Suppl), 6S5-10.
- Brenner, C. A., Krishnan, G. P., Vohs, J. L., Ahn, W. Y., Hetrick, W. P., & Morzorati, S. L. (2009). Steady state responses: Electrophysiological assessment of sensory function in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 35:1065–1077.
- Brown, J. W., Rueter, L. E., & Zhang, M. (2014). Predictive validity of a MK-801-induced cognitive impairment model in mice: Implications on the potential limitations and challenges of modeling cognitive impairment associated with schizophrenia preclinically. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 49, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.11.008>
- Cardin, J. A., Carlén, M., Meletis, K., Knoblich, U., Zhang, F., Deisseroth, K., Tsai, L.-H., & Moore, C. I. (2009). Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, 459(7247), 663–667. <https://doi.org/10.1038/nature08002>
- Chen, J., Gong, Q., & Wu, F. (2016). Deficits in the 30-Hz auditory steady-state response in

- patients with major depressive disorder. *NeuroReport*, 27(15), 1147. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000671>
- Cizus, E., Jasinskyte, U., & Guzulaitis, R. (2025). Effects of acute and chronic ketamine administration on spontaneous and evoked brain activity. *Brain Research*, 1846, 149232. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149232>
- Conti, F., Minelli, A., & Melone, M. (2004). GABA transporters in the mammalian cerebral cortex: Localization, development and pathological implications. *Brain Research Reviews*, 45(3), 196–212. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.03.003>
- Dauvermann, M. R., Lee, G., & Dawson, N. (2017). Glutamatergic regulation of cognition and functional brain connectivity: Insights from pharmacological, genetic and translational schizophrenia research. *Br. J. Pharmacol*, 174, 3136–3160. <https://doi.org/10.1111/bph.13919>
- Deacon, R. M. J., & Rawlins, J. N. P. (2006). T-maze alternation in the rodent. *Nature Protocols*, 1(1), 7–12. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.2>
- Dere, E., Huston, J. P., & Souza Silva, M. A. (2007). The pharmacology, neuroanatomy and neurogenetics of one-trial object recognition in rodents. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 31, 673–704.
- Dondé, C., Kantrowitz, J. T., Medalia, A., Saperstein, A. M., Balla, A., Sehatpour, P., Martinez, A., O’Connell, M. N., & Javitt, D. C. (2023). Early auditory processing dysfunction in schizophrenia: Mechanisms and implications. *Neurosci Biobehav Rev.* 148:105098. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105098>.
- Ennaceur, A. (2010). One-trial object recognition in rats and mice: Methodological and theoretical issues. *Behav. Brain, Res.* 215 (2), 244–254.
- Ennaceur, A., & Meliani, K. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats III. *Spatial vs. Non-Spatial Working Memory.* *Behav. Brain, Res.* 51 (1), 83–92.
- Farina, E. A., Assaf, M., Corbera, S., & Chen, C.-M. (2022). Factors Related to Passive Social Withdrawal and Active Social Avoidance in Schizophrenia. *The Journal of nervous and mental disease*, 210(7), 490–496. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001502>
- Fell, J., & Axmacher, N. (2011). The role of phase synchronization in memory processes. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(2), 105–118. <https://doi.org/10.1038/nrn2979>
- Gonzalez-Burgos, G., Hashimoto, T., & Lewis, D. A. (2010). Alterations of Cortical GABA Neurons and Network Oscillations in Schizophrenia. *Current Psychiatry Reports*, 12(4), 335–344. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0124-8>
- Grent-‘t-Jong, T., Gajwani, R., Gross, J., Gumley, A. I., Krishnadas, R., Lawrie, S. M., Schwannauer, M., Schultze-Lutter, F., & Uhlhaas, P. J. (2021). 40-Hz Auditory Steady-State Responses Characterize Circuit Dysfunctions and Predict Clinical Outcomes in Clinical High-Risk for Psy-

- chosis Participants: A Magnetoencephalography Study. *Biological Psychiatry*, 90(6), 419–429. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.03.018>
- Hall, C. S. (1934). Emotional behavior in the rat: Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *J. Comp*, 18, 385–403.
- Han, R.-W., Tian, A.-W., Lin, H.-R., Chang, M., Wei, J., Deng, K.-Y., & Xin, H.-B. (2019). Nociceptin impairs acquisition of novel object recognition memory in perirhinal cortex. *Neurobiology of Learning and Memory*, 162, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.04.015>
- He, Y., Guo, W., Ren, Z., Liang, J., Liu, S., & Ming, D. (2023). Gamma auditory steady-state response as a promising electrophysiological biomarker for depression: An in vivo study with chronic unpredictable mild stress (CUS)-induced rats. *Cerebral Cortex*, 33(12), 7741–7753. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhad076>
- Hirano, Y., Nakamura, I., Tamura, S., & Onitsuka, T. (2020). Long-Term Test-Retest Reliability of Auditory Gamma Oscillations Between Different Clinical EEG Systems. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00876>
- Ibi, D., Nagai, T., Kitahara, Y., Mizoguchi, H., Koike, H., Shiraki, A., Takuma, K., Kamei, H., Noda, Y., Nitta, A., Nabeshima, T., Yoneda, Y., & Yamada, K. (2009). Neonatal polyI:C treatment in mice results in schizophrenia-like behavioral and neurochemical abnormalities in adulthood. *Neuroscience Research*, 64(3), 297–305. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2009.03.015>
- Iida, I., Konno, K., Natsume, R., Abe, M., Watanabe, M., Sakimura, K., & Terunuma, M. (2024). Behavioral analysis of kainate receptor KO mice and the role of GluK3 subunit in anxiety. *Sci Rep*. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55063-z>.
- Janus, A., Lustyk, K., & Pytko, K. (2023). MK-801 and cognitive functions: Investigating the behavioral effects of a non-competitive NMDA receptor antagonist. *Psychopharmacology: T. Berl*, 240(12 (p. 2435–2457)). <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06454-z>
- Jia, X., & Kohn, A. (2011). Gamma Rhythms in the Brain. *PLOS Biology*, 9(4), e1001045. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001045>
- Johnstone, M., Thomson, P. A., Hall, J., McIntosh, A. M., Lawrie, S. M., & Porteous, D. J. (2011). DISC1 in Schizophrenia: Genetic Mouse Models and Human Genomic Imaging. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), 14–20. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq135>
- Kim, T., Thankachan, S., McKenna, J. T., McNally, J. M., Yang, C., Choi, J. H., Chen, L., Kocsis, B., Deisseroth, K., Strecker, R. E., Basheer, R., Brown, R. E., & McCarley, R. W. (2015). Cortically projecting basal forebrain parvalbumin neurons regulate cortical gamma band oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(11), 3535–3540. <https://doi.org/10.1073/pnas.1413625112>

Kozono, N., Honda, S., Tada, M., Kirihara, K., Zhao, Z., Jinde, S., Uka, T., Yamada, H., Matsumoto, M., Kasai, K., & Mihara, T. (2019). Auditory Steady State Response; nature and utility as a translational science tool. *Scientific Reports*, 9(1), 8454. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44936-3>

Kraeuter, A. K., Guest, P. C., & Sarneyai, Z. (2019). The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. *Methods Mol Biol.*;1916:99-103. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_9.

Kuhn, S., & Gallinat, J. (2010). Quantitative meta-analysis on state and trait aspects of auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*

Lee, D. J., Kulubya, E., Goldin, P., Goodarzi, A., & Girgis, F. (2018). Review of the Neural Oscillations Underlying Meditation. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00178>

Lee, P. R., Brady, D. L., Shapiro, R. A., Dorsa, D. M., & Koenig, J. I. (2005). Social interaction deficits caused by chronic phencyclidine administration are reversed by oxytocin. *Neuropsychopharmacology*, 30(10), 1883–1894.

Leggio, G. M., Torrisi, S., & Papaleo, F. (2020). The Discrete Paired-trial Variable-delay T-maze Task to Assess Working Memory in Mice. *BIO-PROTOCOL*, 10(13). <https://doi.org/10.21769/bioprotoc.3664>.

Li, F., & Tsien, J. Z. (2009). Memory and the NMDA receptors. *The New England Journal of Medicine*, 361(3), 302–303.

Lomas, T., Ivztan, I., & Fu, C. H. Y. (2015). A systematic review of the neurophysiology of mindfulness on EEG oscillations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 57, 401–410. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.018>

Lu, Y., Mu, L., Elstrott, J., Fu, C., Sun, C., Su, T., Ma, X., Yan, J., Jiang, H., Hanson, J. E., Geng, Y., & Chen, Y. (2024). Differential depletion of GluN2A induces heterogeneous schizophrenia-related phenotypes in mice. *eBioMedicine*, 102, 105045. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105045>

Lueptow, L. M. (2017). Novel object recognition test for the investigation of learning and memory in mice. *Journal of Visualized Experiments*, 2017(126). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892027/>

Mary, A. J., Sueun, L., Jong-Choon, K., Sung-Ho, K., & Changjong, M. (2021). Behavioral Tasks Evaluating Schizophrenia-like Symptoms in Animal Models: A Recent Update. *Current Neuropsychopharmacology*, 19(5). <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200814175114>

Miyamoto, Y., & Nitta, A. (2014). Behavioral phenotypes for negative symptoms in animal models of schizophrenia. *J. Pharmacol. Sci*, 126(4), 310–320.

- Nabeshima, T., Mouri, A., Murai, R., & Noda, Y. (2006). Animal Model of Schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1086(1), 160–168. <https://doi.org/10.1196/annals.1377.003>
- Oda, Y., Onitsuka, T., Tsuchimoto, R., Hirano, S., Oribe, N., Ueno, T., Hirano, Y., Nakamura, I., Miura, T., & Kanba, S. (2012). Gamma Band Neural Synchronization Deficits for Auditory Steady State Responses in Bipolar Disorder Patients. *PLOS ONE*, 7(7), e39955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039955>
- O'Donnell, B. F., Vohs, J. L., Krishnan, G. P., Rass, O., Hetrick, W. P., & Morzorati, S. L. (2013). *The audi-tory steady-state response (ASSR): A translational biomarker for schizophrenia*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4959266/>.
- Olney, J. W., Newcomer, J. W., & Farber, N. B. (1999). NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 33(6), 523–533. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(99\)00029-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(99)00029-1)
- Parciauskaite, V., Bjekic, J., Griskova-Bulanova, I., & Rubio, M. E. (2021). Gamma-Range Auditory Steady-State Responses and Cognitive Performance: A Systematic Review. *Brainsci J*. <https://doi.org/10.3390/brainsci>.
- Parciauskaite, V., Voicikas, A., Jurkuvenas, V., Tarailis, P., Kraulaidis, M., Pipinis, E., & Griskova-Bulanova, I. (2019). 40-Hz auditory steady-state responses and the complex information processing: An exploratory study in healthy young males. *PloS One*, 14(10), e0223127. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223127>
- Peng, X., Mao, Y., Tai, Y., Luo, B., Dai, Q., Wang, X., Wang, H., Liang, Y., Guan, R., Liu, C., Guo, Y., Chen, L., Zhang, Z., & Wang, H. (2023). Characterization of Anxiety-Like Behaviors and Neural Circuitry following Chronic Moderate Noise Exposure in Mice. *Environ Health Perspect*. <https://doi.org/10.1289/EHP12532>.
- Picton, T. W., John, M. Sasha, Dimitrijevic, Andrew, & Purcell, D. (2003). Human auditory steady-state responses: Respuestas auditivas de estado estable en humanos. *International Journal of Audiology*, 42(4), 177–219. <https://doi.org/10.3109/14992020309101316>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., & White, L. E. (2012). *Neurosciences* (D. Purves, Sud.; 5th leid., T. 759). Sinauer Associates.
- Puvvada, K. C., Summerfelt, A., Du, X., Krishna, N., Kochunov, P., Rowland, L. M., Simon, J. Z., & Hong, L. E. (2018). Delta Vs Gamma Auditory Steady State Synchrony in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 44(2), 378–387. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx078>
- Rassi, E., Lin, W. M., Zhang, Y., Emmerzaal, J., & Haegens, S. (2023). β Band Rhythms Influence Reaction Times. *eNeuro*, 10(6). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0473-22.2023>

- Raza, M. U., & Sivarao, D. V. (2021). Test-retest reliability of tone- and 40 Hz train-evoked gamma oscillations in female rats and their sensitivity to low-dose NMDA channel blockade. *Psychopharmacology*, 238(8), 2325–2334. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05856-1>
- Ribeiro-Santos, A., Lucio Teixeira, A., & Salgado, J. V. (2014). Evidence for an immune role on cognition in schizophrenia: A systematic review. *Curr. Neuropharmacol*, 12(3), 273–280. <https://www.eurekaselect.com/article/60437PMID>:
- Seibenhener, M. L., & Wooten, M. C. (2015a). Use of the open field maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *Journal of Visualized Experiments*, 96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25742564/>
- Seibenhener, M. L., & Wooten, M. C. (2015b). Use of the Open Field Maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *J Vis Exp*. <https://doi.org/10.3791/52434>.
- Shahriari, Y., Krusienski, Dean, Dadi, Yamini Sureka, Seo, Misun, Shin, Hee-Sup, & Choi, J. H. (2016). Impaired auditory evoked potentials and oscillations in frontal and auditory cortex of a schizophrenia mouse model. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17(6), 439–448. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1112036>
- Schmidt, M. J., & Mirnics, K. (2015). Neurodevelopment, GABA System Dysfunction, and Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 40(1), 190–206. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.95>
- Simpson, E. H., Kellendonk, C., & Kandel, E. (2010). A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron*, 65(5), 585–596.
- Shiwaku, H., Katayama, S., Kondo, K., Nakano, Y., Tanaka, H., Yoshioka, Y., Fujita, K., Tamaki, H., Takebayashi, H., Terasaki, O., Nagase, Y., Nagase, T., Kubota, T., Ishikawa, K., Okazawa, H., & Takahashi, H. (2022). Autoantibodies against NCAM1 from patients with schizophrenia cause schizophrenia-related behavior and changes in synapses in mice. *Cell Reports Medicine*, 3(4), 100597. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100597>
- Song, Q., Bolsius, Yuri G., Ronzoni, Giacomo, Henckens, Marloes J. A. G., & Roozendaal, B. (2021). Noradrenergic enhancement of object recognition and object location memory in mice. *Stress*, 24(2), 181–188. <https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1747427>
- Sultana, R., Ogundele, O. M., & Lee, C. C. (2019). Contrasting characteristic behaviours among common laboratory mouse strains. *Royal Society Open Science*, 6(6), 190574. <https://doi.org/10.1098/rsos.190574>
- Sultana, R., & Lee, C. C. (2020). Expression of Behavioral Phenotypes in Genetic and Environmental Mouse Models of Schizophrenia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00029>
- Tada, M., Nagai, T., Kirihara, K., Koike, S., Suga, M., Araki, T., Kobayashi, T., & Kasai, K.

(2016). Differential Alterations of Auditory Gamma Oscillatory Responses Between Pre-Onset High-Risk Individuals and First-Episode Schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 26(3), 1027–1035. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu278>

Tada, M., Kirihara, K., Koshiyama, D., Fujioka, M., Usui, K., Uka, T., Komatsu, M., Kunii, N., Araki, T., & Kasai, K. (2020). Gamma-Band Auditory Steady-State Response as a Neurophysiological Marker for Excitation and Inhibition Balance: A Review for Understanding Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders. *Clinical EEG and Neuroscience*, 51(4), 234–243. <https://doi.org/10.1177/1550059419868872>

Tan, H.-R. M., Gross, J., & Uhlhaas, P. J. (2015). MEG—measured auditory steady-state oscillations show high test–retest reliability: A sensor and source-space analysis. *NeuroImage*, 122, 417–426. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.055>

Terry, A. V., Jr. (2008). Role of the central cholinergic system in the therapeutics of schizophrenia. *Curr. Neuropsychopharmacol*, 6(3), 286–292.

Ueno, H., Shimada, A., Suemitsu, S., Murakami, S., Kitamura, N., Wani, K., Takahashi, Y., Matsumoto, Y., Okamoto, M., & Ishihara, T. (2020). Increased anxiety-related behavior in mice following β -citronellol inhalation. *Libyan Journal of Medicine*, 15(1). <https://doi.org/10.1080/19932820.2020.1767275>.

Wahlsten, D. (2011). *Mouse behavioral testing. How to use mice in behavioral neuroscience* (Ed., Cur.; 1st ed., T. 280).

Walsh, R. N., & Cummins, R. A. (1976). The open field test: A critical review. *Psychol, Bull.* 83, 482–504.

Winship, I. R., Dursun, S. M., Baker, G. B., Balista, P. A., Kandratavicius, L., Maia-de-Oliveira, J. P., Hallak, J., & Howland, J. G. (2018). An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. *Can. J. Psychiatry*, 1–13.

Xiao, W., Manyi, G., & Khaleghi, A. (2022). Jul Deficits in auditory and visual steady-state responses in adolescents with bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, 151, 368–376.

Zhou, D., Lv, D., Wang, Z., Zhang, Y., Chen, Z., & Wang, C. (2018). GLYX-13 ameliorates schizophrenia-like phenotype induced by MK-801 in mice: Role of hippocampal NR2B and DISC1. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00121/full>