

A krónikus aktív és passzív mozgástréning hatásai az idősödő agyra állatkísérletes modellben

Doktori tézisek

Téglás Tímea

Testnevelési Egyetem

Sporttudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nyakas Csaba, professor emeritus, DSc

Hivatalos bírálók: Dr. Balaskó Márta, egyetemi docens, PhD

Dr. Miklya Ildikó, egyetemi docens, PhD

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tóth Miklós egyetemi tanár, DSc

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Pavlik Gábor professor emeritus, DSc

Dr. Máthé Endre egyetemi docens, PhD

Budapest

2019

1. Bevezetés

1.1. Az öregedés és az öregedő agy

Ismert, hogy az idős populációba tartozó emberek (60 év feletti) száma az átlagéletkor kitolódásával drámaian nő. Az életkor előrehaladtával számos fiziológiai elváltozás következik be a szervezetben, valamint magasabb a kockázat a különböző betegségek kialakulására nézve. A 60 éves korosztályra általánosan jellemzőek a hallást, látást, a mozgást érintő funkciócsökkenés, valamint a szív-és krónikus légzőszervi rendellenességek, továbbá a stroke, a rák és a demencia. A közhiedelemmel ellentétben azonban a demencia nem elkerülhetetlen következménye az öregedésnek, megfelelő mentális és fizikai aktivitással megelőzhető a betegség során kialakuló kognitív hanyatlás: elsősorban a rövid- és hosszútávú memóriát, valamint a mozgást érinti. Leggyakoribb formája az Alzheimer-kór és a vaszkuláris demencia. A jelenlegi gyógyszeres terápiák a demenciát megelőzni és megállítani nem tudják, csak késleltetni tudják a már kialakult folyamat előrehaladását.

Az öregedés során az agy tömege és az egyes agyterületeken található szinapszisok száma csökken. Csökken továbbá a neuronális aktivitás, a neurotranszmitterek száma. Alzheimer-kór esetében a kolinerg neuronok száma csökken.

Vizsgálataim központjában a hippokampusz öregedésének tanulmányozása áll. Ezen agyterület a limbikus rendszer részét képezi, és fontos szerepet játszik a hosszútávú, a rövidtávú és térbeli memóriából származó információk megerősítésében. Az életkor előrehaladtával megváltozik a hippokampusz is: a nagysága, aktivizációja, az idegrost állomány, a neuronok száma csökken.

1.2. Az aktív testedzés hatása az agyra

Az utóbbi évtizedekben számos tanulmány alátámasztotta, hogy a fizikai aktivitás támogatóan hatott a neurodegeneratív betegségek prevenciójára, csökkentette azok progresszióját. Az aktív testedzés hozzájárul továbbá az angiogenezis, a neurogenézis, a szinaptogenezis fokozásához. Pozitív hatással van a memória- és tanulási teljesítőképességre javítja a térbeli tanulás képességét és a rövid távú memóriát.

Alzheimer-kórban szenvedő betegek esetében az aktív mozgástréning csökkentette a depresszív tüneteket, valamint javulás mutatkozott a kognitív és fizikális teljesítőképességben egyaránt.

A demencia, azon belül az Alzheimer-kór megelőzésére és kezelésére jelenleg nincs hathatós, gyógyszeres terápia. Az aktív testmozgás tehát kiemelkedő preventív faktor az Alzheimer-kór megelőzésében, ezért szükséges feltárnunk és megismernünk a fizikai aktivitás hatásait időskorban. Ezen információk segítséget nyújthatnak ahhoz, hogy új és/vagy tökéletesített opciókat határozzunk meg a testmozgásra vonatkozóan, amely paramétereknek kiemelkedő szerepük lenne a demencia kezelésében és megelőzésében.

1.3. A passzív testedzés hatása az agyra

A testedzés aktív formái aránylag ismertek, de figyelmet kell fordítani az ún. „passzív” formákra is, mint amilyen a passzív fizioterápia, a test mechanikus vibrációja, vagy a jelentős fejlődést mutató kémiai testedzés. Az általam használt pulzáló elektromágneses stimuláció (EMF-electromagnetic field) ez utóbbi kategóriába tartozik. Az EMF stimuláció, mint mozgásterápiás forma általánosan elismert és számos betegség terápiájában kapott már alkalmazást, az eddigi molekuláris és celluláris szintű alapkutatások pedig szintén pozitív eredményeket mutatnak, bár ezen tanulmányok száma eltörpül az aktív testedzéssel kapcsolatos kutatások mellett. Az EMF két fajtája közül az ELF-EMF mozgásterápiát választottam, kiküszöbölve ezzel a magasabb frekvenciájú elektromágneses tér által létrehozott negatív effektusokat. Az ELF-EMF frekvenciája 300 Hz alatti, tehát az egy másodperc alatti elektromágneses impulzusok száma 300 alatt van.

Több tanulmány alátámasztja, hogy az ELF-EMF fokozza a szinaptikus aktivitást különböző kortikális területekben növeli a kolin kötődését a patkány hippocampusban, valamint az idegi regenerálódást in vivo és patkánykísérletekben. Korábbi vizsgálatok alátámasztják a passzív mozgástréning káros hatásait különböző memóriefunkciókban (szociális memória, térbeli memória, tárgy felismerő memória, stb.) szintén patkányokban. Egyes tanulmányok alátámasztották, hogy az ELF-EMF kezelés késleltette az Alzheimer-kórban szenvedő betegek kognitív és klinikopatológiai tüneteit. Ugyanakkor leírtak több pozitív hatást is a memória tesztekre nézve, tehát a nemzetközi eredmények nagyban függenek az ELF-EMF speciális paramétereitől.

A passzív testedzésre irányuló kutatásaim célja az volt, hogy megértsem az ELF-EMF stimuláció molekuláris, sejt- és szervezet szintű hatásmechanizmusait az öregedő agyban, valamint válaszokat kapjak a kezelések fizikai és mentális állapotra vonatkozó hatásait illetően idős szervezetben.

1.4. A kolinerg neurotranszmisszó

A kolinerg neurotranszmisszió a központi idegrendszer mellett a harántcsíktolt izomzatban, valamint az autonóm és paraszimpatikus idegrendszerben is fontos szerepet játszik. A transzmisszió kulcsmolekulája az acetilkolin, amely a kolinerg szinapszisokban keletkezik kolinból és acetyl-KoA-ból. A folyamatot a kolin-acetyl-transzferáz (ChAT) enzim katalizálja. A kolinerg neuronok öregedése során megváltozik az acetilkolin receptorok expressziója, így mivel a kolinerg pályák nagy szerepet játszanak a kognitív funkciókban, degenerációjuk memória- és tanulási képességek csökkenéséhez vezet. Neurodegeneratív betegségek esetében csökken a kolin szinapszisokból történő kiáramlása, valamint visszavétele

A fentiek alapján feltételezzük, hogy a kolinerg pályákban az életkor előrehaladtával csökken az acetilkolin szint, ezért egyik célom az volt, hogy az idős patkányok hippocampális kolinerg pályáiban a feltehetően csökkenő kolinerg aktivitást aktív mozgásterápiával befolyásoljam. Mivel a kolinerg neurotranszmisszió az acetilkolin által a memória és a tanulási folyamatokban is fontos szerepe van, így a másik cél egyértelmű: pozitívan befolyásolni az időskori kognitív képességeket.

1.5. A BDNF szerepe a testedzésben

Az agyban és izomban megtalálható trofikus faktorok (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) mennyiségének meghatározása ezekben a kísérletekben számottevő fontosságú. A BDNF nélkülözhetetlen agyi funkciókat lát el, többek között részt vesz a tanulás és az emlékezet folyamatában. A BDNF kiemelkedő fontosságú neurotrofikus faktor, amelynek fontos szerepe van az agyi szinaptikus kapcsolatokban, és a szinaptikus plaszticitásban. Szigalizációs útjait az aktív testedzés bizonyítottan aktiválja.

Alzheimer-kóros modelállatokban már demonstrálták, hogy a BDNF szintjének növekedése aktív testedzés hatására következik be. Ismert tehát, hogy a BDNF expressziója lényeges szerepet játszik a testmozgás jótékony hatásában.

Mivel a passzív testedzés során bekövetkező BDNF szintjének változására vonatkozó adatok a nemzetközi szakirodalomból jelenleg hiányoznak, így megfogalmazódott bennem a kérdés: Bekövetkezik-e változás a BDNF szintjében a krónikus passzív testedzés hatására, idős patkányok esetében?

2. Célkitűzés

A. Kísérlet. A krónikus aktív testedzés hatásai az agy öregedésére különböző életkorú hím patkányokban

A1. A krónikus aktív testmozgás képes javítani a patkányok rövid- és hosszú távú memóriáját.

A2. A krónikus aktív testmozgás képes javítani a patkányok térbeli tanulási képességét.

A3. A rendszeres testedzés pozitívan hat az idős patkányok horizontális és vertikális aktivitására.

A4. A kolinerg rostok denzitását tekintve az aktív testmozgás csökkenti azok elhalását az idős patkányok egyes agyterületeiben.

A5. A hosszú távú testmozgás képes pozitívan befolyásolni a csökkenő acetilkolin szintet, ezáltal hat a kolinerg neurotranszmisszióra időskorban, az agy egyes mozgásért és memóriáért felelős területeiben.

B. Kísérlet. A krónikus passzív testedzés hatásai az agy öregedésére idős hím patkányokban

B1. A krónikus ELF-EMF terápia javítja az idős patkányok rövid- és hosszú távú memóriáját.

B2. A rendszeres ELF-EMF terápia befolyásolja az idős patkányok térbeli tanulási képességét, javítva azt.

B3. A krónikus EMF terápia pozitív hatást gyakorol az aktivitásra idős patkányokban (horizontális és vertikális aktivitás).

B4. A fentebb részletezett tanulmányokból kiindulva feltételezésem szerint az ELF-EMF az agyi trofikus folyamatokra is pozitív hatást gyakorol, így növeli a BDNF mennyiségét a hippocampusban.

3. Módszerek

3.1. Állatkísérleti protokoll

A kísérleti Wistar patkányokat szobahőmérsékleten (22 ± 1 °C) tartottuk 12-12 órás világos/sötét megvilágítási periódus alatt. A táplálékhoz és vízhez *ad libitum* hozzáférésük volt.

Az aktív testedzéssel foglalkozó kísérleteinkben 12-24-32 hónapos patkányokat használtam. Az állatokat random módon 6 kísérleti csoportra osztottam a következő módon:

- 1) Három inaktív kontroll csoport: a csoportok állatai nem vettek részt a mozgásterápiában.
- 2) Három edzett csoport: a csoportok állatai heti 3 alkalommal, 12 méter/perc sebességgel gyalogoltak futópádon.

A passzív testedzéses kísérleteinkben 28-32 hónapos patkányokat használtam. Az állatokat random módon 3 kísérleti csoportra osztottam a következő módon:

- 1) Kontroll csoport: a csoport állatai nem kaptak kezelést.
- 2) 6 hetes, 45 μ T ELF-EMF (MCR-Sport, #Santerra Forschungs- und Vertriebs GmbH, Piding, Németország) kezelést kapott állatcsoport: kezelés 6 hétig, heti 3x24 percig 45 μ T intenzitással.
- 3) 6 hetes, 92 μ T ELF-EMF kezelést kapott állatcsoport: kezelés 6 hétig, 3x24 percig, 92 μ T intenzitással. A kísérlet kezdetekor 4 alkalmas, 12 perces előkezelést iktattunk be a kezelési programba. A kezelés frekvenciája mindkét csoport esetében 50 Hz volt (1 Hz az egy másodperc alatt bekövetkező elektromágneses rezgések számát jelöli).

3.2. Magatartás tesztek

Vizsgálataim során tanulmányoztam a térbeli mozgás és gyaloglás képességét új környezetben (nyílt porond teszt, OF) a figyelmet és a rövid távú memóriát (új tárgy felismerése teszt, NOR), valamint a patkányok térbeli tanulási képességét és memóriáját (Morris vízi útvesztő teszt, MWM) az aktív és a passzív testedzés hatására. Mindkét fő kísérleti protokollban a magatartás tesztek metodikája azonos volt.

3.3. Immunohisztokémiai vizsgálatok

Az *in situ* fixált agyakat 2 napig posztfixáltam, majd foszfát pufferben tároltam a szövettani vizsgálatig. Dehidrálás után az agyakat kriosztát mikrotommal metszettük 20 mikron vastagságú szeleteket nyerve. Az agyszeleteket immuncitokémiai módszerrel festettük a ChAT pozitív rostok felismeréséhez. A ChAT pozitív axonok denzitását különböző agyterületekben értékeltem: a hippocampusz memóriáért felelős régióiban (CA1, DG), valamint a motoros mozgásért, és a szomatoszenzoros rendszer működéséért felelős kortexekben (M1, Somatosensory cortex). A kvantitatív mérés Quantimet programmal történt (Leica, Germany).

3.4. Molekuláris biológiai vizsgálatok

A Western blot analízisre előkészített szöveti minták specifikus fehérjéinek relatív mennyiségének meghatározásához semi-dry Western blot analízist alkalmaztam.

4. Eredmények

4.1. A nyílt porond teszt eredményei - aktív testedzés

Az aktív testedzéses kísérlet során az aktivitás az életkor előrehaladtával szignifikánsan csökkent: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. A testedzésben részesült állatok megtartották a horizontális aktivitásukat mindhárom korcsoportban, amely jelentős különbséget eredményezett a 32 hónapos állatok esetében. A horizontális és vertikális aktivitás további csökkenése a 24 és 32 hónapos korban csak a kontroll csoport állatainál volt jelentős, amely statisztikai adatokat az oszlopok feletti vízszintes vonalakon jelöltem. A testedzésben részesült állatok csoportjai között azonban ezekben az életkorokban nem mutatható ki szignifikáns csökkenés.

4.2. A nyílt porond teszt eredményei - passzív testedzés

A passzív testedzési protokollt követő nyílt porond teszt eredményei különbséget mutattak ki [F (3,35) = 3,18; $p = 0,036$] az EMF terápia 95 μT és 1250 μT dózisában részesülő állatok vertikális aktivitásában a kontroll állatcsoportéhoz képest. A 45 μT dózisú EMF terápia a vertikális aktivitásra hatással volt ugyan, de ezen eredmények nem voltak szignifikánsak. A horizontális aktivitásban nem mutatkozott szignifikáns különbség egyik dózis esetében sem [F (3,35) = 1,33; $p = 0,28$].

4.3. Az új tárgy felismerés teszt eredményei - aktív testedzés

A 24 és 32 hónapos állatok esetében megfigyelhető az explorációs idő csökkenése, amely egyértelműen összefügg az életkorról (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ vs 12 hónapos korcsoport, *post hoc t*-teszt). Minden állatcsoport egyértelmű változást mutatott a véletlen szinthez képest, egyetlen kivétel a 32 hónapos kontroll állatcsoport volt ($x_p = 0,75$). További eredmény, hogy a 24 és 32 hónapos kontroll csoportok teljesítménye csökkent ($p < 0,05$), ugyan ezen életkorú aktív csoportokban azonban nem volt életkorról kapcsolatos csökkenés

(ns). A 32 hónapos korú, aktív testedzésben részesült állatok szignifikánsan jobban teljesítettek a kontroll állatokhoz viszonyítva ($\#p < 0,05$).

4.4. Az új tárgy felismerés teszt eredményei - passzív testedzés

A NOR a közepes és a magas dózisu EMF kezelés hatására szignifikánsan emelkedett a kontroll csoport állataihoz képest (** $p < 0,01$ és *** $p < 0,001$). Továbbá az 50 %-os középvoalhoz képest a közepes és magas dózisu kezelést kapott állatok diszkriminációs képessége szintén szignifikánsan nőtt a kontroll csoporthoz viszonyítva ($\#\#p < 0,01$), míg a legalacsonyabb dózisu kezelésben részesült állatok esetében megfigyelt emelkedett érték nem érték el a szignifikancia szintjét ($\tilde{x}p = 0,056$).

4.5. A vízi útvesztő teszt eredményei - aktív testedzés

Az ismételt mérések varianciaanalízis magas szignifikanciát mutatott ki a 12 hónapos állatok referencia és munkamemóriájában ($p < 0,0001$). Az idősebb életkorokban a tanulási képességek javulása lassabb folyamatot mutatott. A 24 hónapos csoportok esetében a referencia memória fejlődése szignifikánsan jobb volt ($F_{5,110} = 2,42$; $p = 0,040$). A munkamemória esetében a fejlődés közel szignifikáns értékeket mutatott a hasonló korú kontroll csoporthoz viszonyítva ($F_{5,110} = 2,23$; $p = 0,057$). A 32 hónapos patkányok hasonló tendenciát mutattak (RM: $F_{5,75} = 2,42$; $p = 0,043$; WM: $F_{5,75} = 2,32$; $p = 0,051$). A fizikai testedzés hatására bekövetkezett memóriajavulás kizárólag a 32 hónapos állatok esetében mutatható ki a teszt napok és csoportok közötti kapcsolat alapján, a munkamemória esetében ($F_{5,75} = 2,57$, $p = 0,034$). A két csoportra vonatkozó *post hoc t*-próba analízis azt mutatta, hogy a 32 hónapos patkányok a teszt második felében jobban teljesítettek, amely eredmény nem volt szignifikáns.

4.6. A vízi útvesztő teszt eredményei - passzív testedzés

A vízi útvesztő teszt eredményeit elemezve megállapítható, hogy a referencia memória javult a szekciók során (ANOVA: $F(6,204) = 7,21$; $p = 0,000001$), habár nem mutatható ki szignifikancia a csoportok között [$F(3,34) = 0,40$; $p = 0,75$]. A munkamemóriát tekintve a látencia ebben az esetben is csökkent a szekciók előrehaladtával (ANOVA: $F(6,204) = 5,11$; $p = 0,000065$), továbbá e memóriaparaméter esetében szignifikáns változás figyelhető meg a csoportok között is: $F(3,34) = 3,30$; $p = 0,032$. A legmagasabb dózisban részesülő állatok jobban teljesítettek a kontroll csoportba tartozó társaiknál az utolsó két teszt napot tekintve ($p = 0,012$ - 6. szekció és $p = 0,0090$ - 7. szekció).

4.7. Az immunohisztokémiai vizsgálatok eredményei - aktív testedzés

A hippocampusban megfigyelhető a kolinerg rostok denzitásának életkorral összefüggő csökkenése mindhárom vizsgált korcsoportban, a CA1 régióban ($F_{2,37} = 111,4$; $p = 0,0001$) és a DG régióban $F_{2,37} = 152,7$; $p = 0,0001$). A reprezentatív hisztológiai képek alátámasztják ezt a markáns hanyatlást minden régióban, a CA1 és a DG területében. A 12 hónapos kontroll állatsoporthoz viszonyítva az idősebb csoportok hippocampusz régióiban csökkent mennyiségű ChAT pozitív rostdenzitást figyelhetünk meg a kontroll (nem edző) és az edzett csoportokban egyaránt.

A ChAT pozitív rostok denzitásának csökkenése figyelhető meg az életkor előrehaladtával az elsődleges mozgató és a szomatoszenzoros kéreg 5. rétegében (MC: $F_{2,43} = 36,0$; $p = 0,0001$; SSC: $F_{2,43} = 14,5$; $p = 0,0001$). A fizikai testedzés hatásának vizsgálata ANOVA analízissel történt: MC, $F_{1,43} = 6,00$, $p = 0,018$; SSC, $F_{1,43} = 4,42$, $p = 0,042$. A testedzés csökkentette az életkorral összefüggő hanyatlást a motoros kéregben, valamint a 32 hónapos állatok esetében a szomatoszenzoros kéregben ($p < 0,05$, *post hoc t*-teszt).

4.8. A molekuláris biológia vizsgálatok eredményei - passzív testedzés

Az EMF kezelés szignifikánsan növelte a BDNF szintjét mindhárom dózis esetében ($p = 0,0002$; $p = 0,0035$; $p = 0,00017$) a hippocampusban a kontroll csoport állataihoz

viszonyítva. A 45 μ T kezelésben részesülő csoport állatainál 33 %-al, a 95 μ T csoportnál 45 %-al, a legmagasabb dózison pedig 55 %-al volt magasabb a BDNF relatív denzitása a kontroll csoport állataihoz képest.

5. Következtetések

A1. A krónikus aktív testmozgás javította a kísérletben részt vevő 32 hónapos patkányok rövid távú memóriáját a NOR tesztben. Az aktív testedzést végzett állatok ezen csoportjának eredményei szinte azonosak voltak a 24 hónapos állatok ugyan ezen csoportjával.

A2. A referencia- és munkamemória vizsgálatára irányuló MWM tesztben a 32 hónapos állatok jobban teljesítettek a kontroll csoporthoz képest, tehát javult a térbeli tanulási képesség és a memória a krónikus aktív testedzés hatására.

A3. A rendszeres testedzés pozitívan befolyásolta a kísérleti állatok edzett csoportjainak horizontális aktivitását, az életkorral összefüggő hanyatlás nem érvényesül az edzett csoportokban, valamint a 32 hónapos fizikai testedzést végzett állatok aktivitása magasabb volt a kontroll csoporthoz képest. A vertikális aktivitás esetében a korfüggő hanyatlást a testedzés nem befolyásolta.

A4. A kolinerg rostok denzitását tekintve az aktív testmozgás csökkenti azok elhalását az idős patkányok egyes agyterületeiben.

A5. A hosszú távú testmozgás képes pozitívan befolyásolni a csökkenő acetilkolin szintet, ezáltal hat a kolinerg neurotranszmisszióra időskorban, az agy egyes mozgásért és memóriáért felelős területeiben.

B1. A krónikus EMF terápia javítja az idős patkányok rövid- és hosszú távú memóriáját a két magasabb dózis (92 és 1024 μ T) esetében.

B2. A rendszeres EMF terápia befolyásolja az idős patkányok térbeli tanulási képességét.

B3. A krónikus EMF terápia pozitív hatást gyakorol az aktivitásra idős patkányokban (horizontális és vertikális aktivitást).

B4. A fentebb részletezett tanulmányokból kiindulva feltételezésem szerint az ELF-EMF az agyi trofikus folyamatokra is pozitív hatást gyakorol, így növeli a BDNF mennyiségét a hippocampusban.

Összefoglalva, patkánykísérletekben a mérsékelt intenzitású krónikus testedzés előnyösen hatott az öregedés időszakában, különösen a fenti eredményeknél tárgyalt öregedési időszakban. Az új, idegen környezetben tanulmányozott motoros aktivitás és a különböző tanulási-memória tesztekben egyértelmű hatást csak az öregedő állatokban lehetett elérni a többi korcsoporthoz képest. A ChAT pozitív denzitású rostok mennyiségének növekedése részben a kognitív teljesítmény és a motoros viselkedésben tapasztalt javulás alapját képezheti.

A tanulmány második részében a krónikus pulzáló EMF stimulációt 32 hónapos korú öregkorú patkányok esetében alkalmaztam az egészséges öregedés támogatására szolgáló transzlációs modell kifejlesztése, a pszichomotilitás fokozása és a kognitív hanyatlás enyhítése érdekében. Az eredmények azt mutatták, hogy az EMF expozíció az új, idegen környezetben fokozta a mozgékonyt. Főként a hátsó lábak felemelkedésének száma nőtt, ami alátámasztja azt az elképzelést, hogy a hátsó lábak izomszilárdsága megnövekedett. Másrészt a kognitív funkciók, mint például a tárgyfelismerés és a térbeli tájékozódásos tanulás is fokozódtak az EMF stimuláció hatására az öregedő patkányokban, amelyek a diszkrimináció és a tanulási magatartás javulását támogatják. Az EMF kezelés hatásait öregedő patkányok hippocampusában korábban még nem vizsgálták. Eredményeim továbbá azt mutatták, hogy az EMF kezelés növelte a BDNF fehérje mennyiségét a memóriáért és a tanulásért felelős agyi régióban.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Téglás T, Dörnyei, G, Bretz K, Nyakas C. (2018) Whole-body pulsed EMF stimulation improves cognitive and psychomotor activity in senescent rats. *Behav Brain Res*, 349: 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.04.036> **IF: 3,173**
2. Téglás T, Németh Z, Koller Á, Van der Zee EA, Luiten PGM, Nyakas Cs. (2019) Effects of long-term moderate intensity exercise on cognitive behaviors and cholinergic forebrain in the aging rat. *Neuroscience*, 411: 65-75. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.05.37> **IF: 3,382**

6.2. Független közlemények

- Berekméri E, Deák O, Téglás T, Sággy É, Horváth T, Aller M, Fekete Á, Köles L, Zelles T. (2019) Targeted single-cell electroporation loading of Ca²⁺ indicators in the mature hemicochlea preparation. *Hear Res*, 371: 75–86. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.11.004> **IF: 2,824**