

JAVÍTHATÓ-E A TANULÁS AZ IDEGSEJTEK SERKENTÉSÉVEL?

A címben feltett kérdés az agykutatás egy fontos és aktuális megoldatlan problémája. A tanulás serkentése új terápiás lehetőséget jelenthetne a szellemi leépüléssel járó betegségekben. Ahhoz, hogy erre valódi esélyünk nyíljon, meg kell értenünk a normális tanulás agyi mechanizmusait és kulcsszereplőit.

Az időskori értelmi leépüléssel járó, neurodegeneratív betegségek korunk nagy – és egyre növekvő – problémái. Ezek közül a leggyakoribb az Alzheimer-kór: a legújabb becslések szerint több, mint 40 millió embert érint világszerte, ami 2050-ig várhatóan közel megháromszorozódik. Az Alzheimer-kór a megismeréssel és gondolkodással kapcsolatos úgynevezett kognitív funkciók fokozatos elvesztésével jár. Kezdetben a rövidtávú memória és a tanulási képesség romlása jelentkezik, később súlyosan károsodik a gondolkodó- és problémamegoldó képesség, valamint a hosszú távú

memória is. Az akár több évtizeden keresztül, fokozatosan előrehaladó betegség súlyos terhet ró nemcsak a betegek, hanem a családokra, az egészségügyi rendszerre és a társadalom egészére is. A betegség kezelése nem megoldott: oki terápia nincs, tüneti kezelésre mind Európában, mind az Egyesült Államokban négy készítményt engedélyeztek a gyógyszerhatóságok, melyek hatása nem teljeskörű.

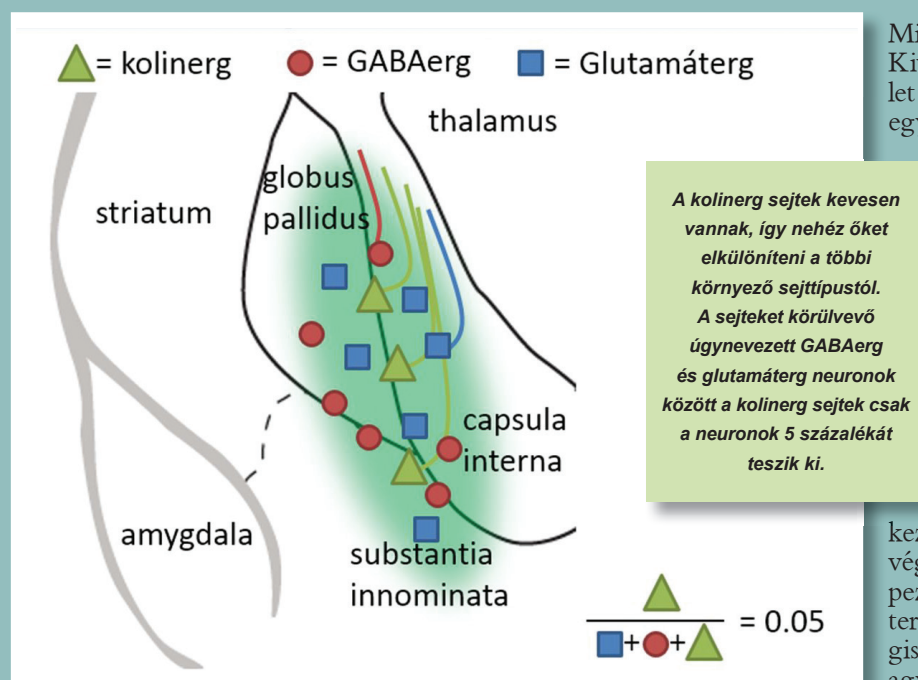
A neurodegeneratív betegségek második leggyakoribb formája a Parkinson-kór. Az Alzheimer-kórral szemben a mozgási tünetek dominálják: remegés, a mozgás lassulá-

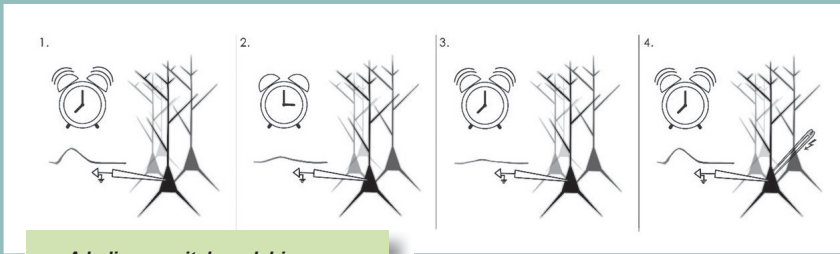
sa, a mozgásindítás nehézsége, tartási instabilitás, merevség. Előrehaladott állapotban sokszor jelentkeznek az Alzheimer-kórhoz sokban hasonló kognitív tünetek, ezek azonban nem kötelező velejárói a betegségnek. Bár oki kezelése a Parkinson-kórnak sincs, a tüneti kezelés terén azért jelentős sikereket könyvelhet el az idegtudomány: a betegség sok esetben évekig jól kontrollálható gyógyszeresen, majd amikor a gyógyszeres hatékonysága csökken, vagy súlyos mellékhatások alakulnak ki, lehetőség nyílik műtéti kezelésre.

Mély agyi ingerlés

Mi is ez a bizonyos műtéti kezelés? Kivételesen nem egy beteg agyterület eltávolításáról van szó, hanem egy funkcionális beavatkozásról: gondosan célzott ingerlő elektródákat ültetnek az agy egy meghatározott területére, az szubtalamikus magba. Ezt úgy kell elképzelni, mint egyfajta agyi pacemakert: az elektródák a bőr alá beültetett ingerlőegység által vezérelve ritmikus elektromos impulzusokat bocsátanak ki.

A történet egy Mahlon DeLong nevű amerikai elektrofiziológus-neurológussal kezdődött. DeLong állatkísérletek végzésével, kitartó munkával térképezte fel a mozgást koordináló agyi területek rendszerét, egyesével regisztrálva ezen régiók különböző agysejtjeinek mozgás alatt mutatott





A kolinerg sejtek csak bizonyos pillanatokban aktívak (1.), máskor csöndesek maradnak (2.).

Ha Alzheimer-kóros betegekben ez az időzített aktivitás csökken (3.), akkor időben és térben célzott serkentéssel tudjuk ezt az aktivitást helyreállítani (4.).

(ÁBRA: SVIATKÓ KATALIN ÉS

agy egy szűk sejtcsoportja, név szerint a kolinerg neuronok betegszenek meg először. Ezek a sejtek az acetilkolin nevű molekula kibocsátásával üzennek az agy többi sejtjének – nevük is innen ered. A kolinerg sejtek a központi ideg-

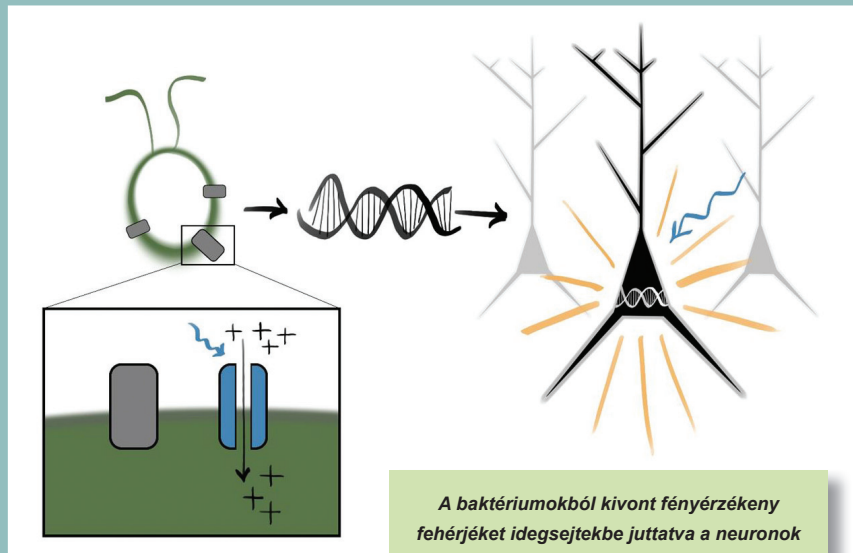
DeLong munkáját, a kolinerg sejtek aktivitásának feltérképezését, több oka van. Egyfelől mozgás alatt vizsgálni a sejtek aktivitását könnyebb, mint kognitív viselkedés során: hogyan vesszük rá a kísérleti állatokat a tanulásra, figyelésre vagy éppen a döntéshozásra? Másfelől a kolinerg sejtek kevesen vannak, így nehéz őket éber állapotokban megtalálni, elkülöníteni őket a többi környező sejttypustól. Így nem sokat tudunk arról, hogy a kolinerg sejtek aktivitása hogyan függ össze a tanulással vagy a figyelemmel, azaz milyen módon szabályozzák ezeket a folyamatokat.

aktivitását. Akkor egyáltalán nem volt nyilvánvaló, milyen haszna lehet egy ilyen aprólékos alapkutatásnak. Mégis ezekből az eredményekből nőtte ki magát a ma széles körben alkalmazott mély agyi stimulációs terápia, mivel kiderült, hogy a DeLong által feltárt területek közül egy, a szubtalamikus mag kiváló célpontot nyújt a Parkinson-kórban zavart szenvedett mozgási neuronhálózatok befolyásolására. A szubtalamikus idegsejtek folyamatos ingerlésével megszakítható a sejtek kóros aktivitása, amely visszaállítja a felborult egyensúlyt a mozgatórendszerben – vagyis a folyamatos ingerlés tulajdonképpen egy funkcionális gátlásnak fogható fel. A Parkinson-kór mozgási tüneteire gyakorolt hatása gyakran döbbenetesen látványos: az ingerlő bekapcsolásakor a remegés eltűnik, a tartás normalizálódik, a mozgásindítás már nem jelent nehézséget a betegnek.

Felmerülhet a kérdés: ha a mély agyi stimulálás ilyen jól működik Parkinson-kórban, miért nem alkalmazzák más neurodegeneratív betegségekben is, például Alzheimer-kórban? Sajnos, ahogy az agy esetében sokszor lenni szokott, a helyzet nem ilyen egyszerű.

Mik azok a kolinerg sejtek?

Hol kellene beavatkozni? Ismert, hogy Alzheimer-kórban az agy alsó régióiban elhelyezkedő bazális elő-



A baktériumokból kivont fényérzékeny fehérjéket idegsejtekbe juttatva a neuronok felszínén olyan csatornák jelennek meg, amelyek fény hatására áramot hoznak létre a sejtek külső és belső tere közt, ezáltal aktiválva az idegsejteket

(ÁBRA: SVIATKÓ KATALIN ÉS TÓTH MÁRTON)

rendszer számos régióját képesek befolyásolni, nyúlványaik az egész agyat behálózják. Korábbi állatkísérletek és humán neurofarmakológiai vizsgálatok kimutatták, hogy ezek a sejtek fontos szerepet töltenek be a normális kognitív funkciók létrehozásában, főleg a tanulás, a memória és a figyelem szabályozásában. Alzheimer-kórban ezek a sejtek fokozatosan elpusztulnak, és ezzel a sejtvesztéssel arányosan jelentkeznek az Alzheimer-kór rosszabbodó kognitív tünetei.

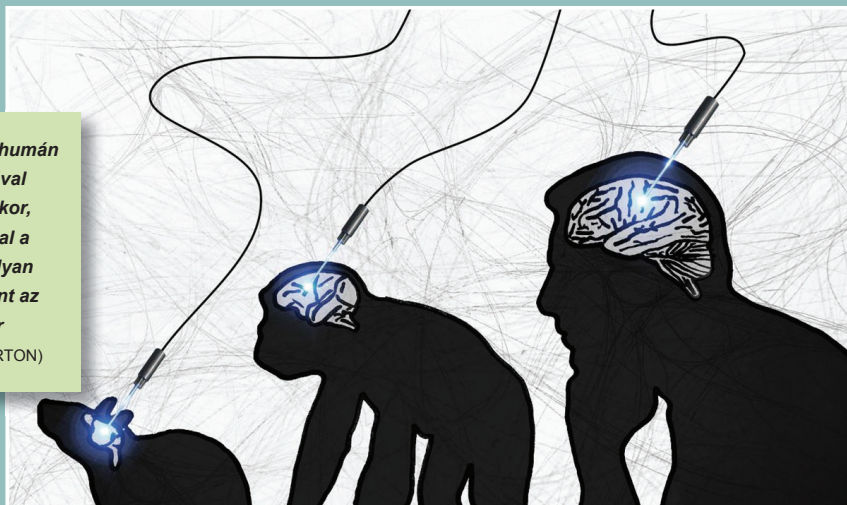
Mit csinálnak tulajdonképpen ezek a kolinerg sejtek? Itt kezdődik a probléma: sajnos nem nagyon tudjuk. Annak, hogy senki nem végezte el a bazális előagyban Mahlong

Ennek a problémának az orvoslását tűztük ki célul Kepecs Ádám Cold Spring Harborban felállított laboratóriumában, amikor kolinerg sejtek aktivitását vizsgáltuk figyelmi feladatot tanuló egerekben. Az egerek halk hangok véletlenszerű megszólalását várták, amelyekre gyorsan reagálva jutalmat kaptak – a feladat elvégzése komoly figyelmet igényel emberek esetében is. Várakozásainkkal ellentétben a kolinerg sejtek aktivitása nem mutatott erős összefüggést a figyelem szintjével – viszont a sejtek nagyon megbízhatóan

reagáltak a jutalom és büntetés megjelenésére. Természetesen a jutalmazás egy olyan visszajelzés, amely

Azt reméljük, hogy az optogenetika humán betegekben történő alkalmazásával a megfelelő idegsejtcsoportok jókor, jó helyen történő megvilágításával a jövőben kezelhetővé válhatnak olyan neurodegeneratív betegségek, mint az Alzheimer- és a Parkinson-kór

(ÁBRA: SVIATKÓ KATALIN ÉS TÓTH MÁRTON)



megteremti a tanulás lehetőségét: ilyenkor tudjuk a környezeti ingerek, a rájuk adott viselkedésbeli válaszok és ezek következményei között fennálló összefüggéseket eltávolítani agyunkban. Ezek alapján a jutalmazáskor aktiválódó kolinerg sejtek a tanulásban vehetnek részt. Ez azért fontos információ, mert ha már tudjuk, mikor aktívak a kolinerg sejtek, lehetőségünk nyíthat ennek az aktivitásnak a mesterséges befolyásolására, amely a jövőben akár terápiás beavatkozásokra is lehetőséget teremthet. Vagyis ha képesek vagyunk a kolinerg sejtek csökkent működését a normális aktivitásuk támogatásával helyreállítani, reményünk nyíthat időben és térben célzott serkentéssel javítani a károsodott tanulási funkciókat.

Jókor, jó helyen

Ha már tudjuk, hol – a bazális előagyban – és mikor – megfelelő környezeti ingerek után, amikor fontos lehet a tanulás serkentése – marad a kérdés: hogyan? Milyen módszerrel lehetne Alzheimeres betegek bazális előagyi kolinerg neuronjainak csökkent aktivitását időben és térben célzott módon helyreállítani? Ma még nincs ilyen alkalmazás a gyakorlatban, de két kutatási irány kecsegtet ezzel a lehetőséggel.

Jelenleg a világon két helyen, Kanadában és Németországban folytatnak olyan klinikai kutatásokat, me-

lyek a mély agyi serkentés módszerét Alzheimer-kórban próbálják alkalmazni. Az ingerlő elektrodákat ezúttal a bazális előagyba ültetik. Egyelőre a Parkinson-kórban már bevált folyamatos ritmikus ingerléssel próbálkoznak – talán ez az oka, hogy eddig csak mérsékelt sikerekről számoltak be: míg Parkinson-kórban a folyamatos ingerléssel a normális aktivitás megszakítását, gátlását lehet elérni, a fent említett kísérleteink alapján könnyen elképzelhető, hogy Alzheimer-kórban egy funkcionális aktiválás lehet inkább hatásos – jókor, jó helyen.

Végül hadd említsek meg egy új módszert, melynek emberi terápiában való alkalmazása talán még science-fiction, de könnyen valósággá válhat. Ma már lehetséges baktériumokból kivont, fényre aktiválódó fehérjék segítségével bizonyos idegsejt típusokat térben és időben célzott módon serkenteni. A fehérjéket ártalmatlanná tett vírusok segítségével jutattják az idegsejtekbe, a sejt típus specifikus kifejeződéséről pedig genetikailag módosított egértörzsek használatával gondoskodnak.

Gondoljunk bele: ha sikerül megoldani ezek bizonyítottan biztonságos alkalmazását humán betegekben, hirtelen lehetséges lenne a beteg kolinerg neuronok aktivitását helyreállítani, térben és időben precízen tervezett megvilágítással – jókor, jó helyen.

HANGYA BALÁZS

