

A DANA SZÖVETSÉG 2009. ÉVI BESZÁMOLÓJA AZ AGYKUTATÁS LEGÚJABB EREDMÉNYEIRŐL



A bevezetőt írta:
Carlos Belmonte, M.D., Ph.D.

Az esszét írta:
Floyd E. Bloom, M.D.

A DANA SZÖVETSÉG 2009. ÉVI BESZÁMOLÓJA AZ AGYKUTATÁS LEGÚJABB EREDMÉNYEIRŐL

Tudományos szerkesztők:

Dr. Floyd E. Bloom
Dr. Dennis W. Choi Ph.D.
Dr. Joseph T. Coyle,

Szerkesztő:

Ben Mauk

AZ EURÓPAI DANA SZÖVETSÉG AZ AGYKUTATÁSÉRT

Végrehajtó Bizottság Elnöke

William Safire

Végrehajtó Bizottság Elnökhelyettesei

Colin Blakemore, PhD, ScD, FRS

Pierre J. Magistretti, MD, PhD

Elnök

Edward F. Rover

Végrehajtó Bizottság tagjai

Carlos Belmonte, MD, PhD

Anders Björklund, MD, PhD

Joël Bockaert, PhD

Albert Gjedde, Dr Med, MD, FRSC

Sten Grillner, MD, PhD

Malgorzata Kossut, MSc, PhD

Richard Morris, DPhil, FRSE, FRS

Dominique Poulain, MD, DSc

Wolf Singer, MD, PhD

Piergiorgio Strata, MD, PhD

Eva Syková, MD, PhD, DSc

Ügyvezető Igazgató

Barbara E. Gill

Az Európai DANA Szövetség az Agykutatásért (EDAB) 27 ország 183 vezető agykutatóját, köztük 5 Nobel-díjast tömörítő szervezet. A Szövetség tagjai mindent megtesznek annak érdekében, hogy a közvélemény figyelmét felhívják az agykutatás fontosságára. A Szövetség 1997-ben alakult; azóta fáradozik a laboratóriumok, a kutatók és a közvélemény közötti kapcsolat megteremtésén.

A DANA Szövetség az Agykutatásért kiadványa, amely a DABI európai szervezetének, az EDAB-nak a gondozásában jelent meg.

TARTALOM

Bevezetés	5
Carlos Belmonte, M.D., Ph.D. az International Brain Research Organization elnöke	
Új Utak a Függség Kialakulásának Kutatásában	9
Floyd E. Bloom, M.D.	
Függség: A Függség Pályarendszereinek Feltérképezése	15
Elizabeth Norton Lasley	
Az Alzheimer-kór Kutatásának Új Irányai: Sikerek és Nehézségek	25
Tom Valeo	
A Schizfrenia Hatékonyabb Kezeléséért: Szerencsés Véletlen és Tudomány	37
Hakon Heimer	
Agy-Gép Kapcsolatok: Sci-fi Elképzelések Megjelenése a Klinikumban	47
Brenda Patoine	
Az Elhízás Által Okozott Probléma: Amikor a Hormonjaink Becsapnak Bennünket	57
Scott Edwards	
A Poszt-traumás Stressz Detegség és a Traumás Agysérülés: A Sérült Agy Gyógyítása	65
Kayt Sukel	
Áttekintés: 2008 Egyéb Fontos Eredményei	77
John Timmer	
Jegyzetek	89
A Dana Szövetség az Agykutatásért Szándéknyilatkozat, Célok, és Tagság	99
Az EDAB Tagjai	108

BEVEZETÉS

Carlos Belmonte, M.D., Ph.D. | Az International Brain Research Organization elnöke



Azok az idegtudósok, akik elég idősök már ahhoz, hogy áttekintéssel rendelkezzenek az agykutatásnak az utóbbi néhány évtizedben lezajlott fejlődéséről, biztosan egyetértenek velem abban, hogy a forradalom korát éljük. A forradalmak gyökeresen változtatják meg az emberek életét, vannak olyanok, akik még a gyermekeiket is elvesztik. Ehhez hasonlóan, kiváló kutatóknak csupán néhány évvel ezelőtt elért korszakalkotó eredményeit manapság félretolják az izgalmas új felfedezések. A kutatóknak azonban félre kell tenni nosztalgikus érzéseiket, hogy élni tudjanak azokkal a legújabb és nagyon is

valós lehetőségekkel, amiknek a segítségével reális lehetőség adódik az emberi aggyal kapcsolatos alapvető kérdések megválaszolására – olyan kérdések megválaszolására, amelyek megközelíthetetlennek látszottak még néhány évvel ezelőtt is.

Még mindig távol vagyunk attól, hogy kezelni tudjuk az agyi betegségek többségét. Kutatók és egészségügyi dolgozók egyaránt gyakorta beszélnek arról, milyen nehézségekbe ütközik az alapkutatás legújabb eredményeinek a betegek gyógyításában való alkalmazása. Mindez komoly fejtörést okoz az alap- és klinikai kutatóknak egyaránt. Mégis, az agyi betegségek hátterének molekuláris és celluláris szintű megértése vezet csak el ahhoz, hogy új lehetőségeket találjunk a betegségek megelőzésére és hatékony kezelésére.

A Dana Szövetség az Agykutatásért évente jelenteti meg a „Beszámoló az agykutatás legújabb eredményeiről” című kiadványát, amely az agykutatásban elért klinikailag is fontos alapkutatási eredményeket mutatja be. Az idén új formában kiadott jelentésben számos olyan „forró témát” mutatunk be, amelyek naprakész betekintést adnak az olvasónak az alap- és klinikai kutatások területén elért eredményekről és azok jelentőségéről. A jelentést azért állítottuk össze, mert erősen hisszük, hogy a tudományos ismeretek terjesztése nagyon fontos. Ami még ennél is fontosabb, a jelentés elkészítésével szélesíteni kívánjuk a kutatások iránt érdeklődők tábortát. Az idegtudományok gyors fejlődése olyan mértékben szolgáltat újabb és újabb ismereteket az agy működésének különböző aspektusairól, hogy az aktuális eredmények folyamatos nyomon követése még a tudósok számára is nagy kihívás. Egy olyan kiadvány, amely az agykutatás legfontosabb eredményeiről idegtudósoknak, szakembereknek és egyszerű olvasóknak egyaránt értékes ismeretekkel szolgál – magas szakmai színvonalon - felbecsülhetetlen érték.

Az Agykutatás Eredményeinek Közkinccsá Tétele

A Dana Alapítvány 1992-ben úgy döntött, hogy a laboratóriumokban és kórházakban folyó agykutatás eredményeit megosztja az emberek széles körével. A törekvés teljesen érhető, hiszen az emberek az igazi haszonélvezői az agyról szerzett ismereteink fejlődésének.

A alapítvány először az Egyesült Államokban, és később Európában is létrehozott egy olyan, jelentős idegtudósokból álló szövetséget, amely elsődleges célja az idegtudományok legújabb eredményeinek és fejlődési irányainak megismertetése a széles közvéleménnyel érthető és mindenki számára elérhető formában. Így született meg a Dana Szövetség az Agykutatásért. Alapításakor sok kutató és idegtudós szkeptikusan fogadta a kezdeményezést, arra gondolva, hogy az ezzel járó felelősség túl nagy egy privát alapítvány számára; illetve, hogy ezt a feladatkört inkább a kormányzatoknak és társadalmi intézményeknek kellene viselnie.

Az Agykutatás hetének népszerűsége, a különböző rendezvények és a világszerte megjelenő számos publikáció, közöttük a Dana Szövetség éves jelentésének sikere meggyőzően mutatják ennek az álláspontnak a helytelenségét. Az alapítványnak sikerült meggyőzni az embereket arról, hogy az idegtudományok közvetlen kapcsolatban vannak mindennapi életükkel.

A Modern Életforma Által Okozott Rendellenességek Kezelése

Ebben az évben a jelentés elsősorban olyan eredményekkel foglalkozik, amelyek segítenek megérteni a modern társadalmakban egyre gyakoribb idegrendszeri zavarokat, olyanokat, mint az Alzheimer-kór, skizofrénia és a fejsérülések által okozott agykárosodás. Mindezek mellett a jelentés foglalkozik még azzal is, hogyan járul hozzá agykutatás bizonyos társadalmi problémák, mint például a gyógyszer-függőség és elhízás megértéséhez, illetve áttekintést ad az újonnan kidolgozott vizsgálati eljárásokban rejlő lehetőségekről is.

A legújabb feltételezés szerint az Alzheimer-kór kialakulásának oka az, hogy az idegsejtek elvesztik azt a képességüket, hogy megváltoztassák más neuronokkal kialakított kapcsolataikat. Ez az elképzelés sokkal figyelemre méltóbb azoknál a jelenleg még uralkodó elméleteknél, amelyek az amyloid plakkok és a neurofibrilláris kötegek kialakulásában keresik a betegség kialakulásának okát. Úgy tűnik ugyanis, hogy a plakkok és kötegek kialakulása inkább következményei, mint okozói a kórnak.

Az előzőhöz hasonlóan a skizofrénia okainak kutatásában elért legújabb eredmények is arra utalnak, hogy a korábbi elképzelésektől eltérően a jövőben a figyelmünket az agyi tevékenységnek egy másik területére kell fordítsuk; ebben az esetben egy idegrendszeri molekulának, a glutamátnek a helytelen működésére.

A poszttraumás stressz-zavar kezelésében ugyancsak újabb agyterületeket, kezelési lehetőségeket és módszereket kezdtek vizsgálni a kutatók, annak érdekében, hogy csökkentsék a sérüléssel kapcsolatos emlékek és közvetlen agykárosodások negatív hatásait. Ezek az új terápiás lehetőségek az emlékeknek a virtuális valóság segítségével való felidézésétől az agysérülés citotoxikus hatásainak gyógyszeres kezeléséig terjednek.

A poszttraumás stressz-zavar tüneteire hasonlóan, az alkoholizmust, a gyógyszerfüggőséget, és a túlzott táplálék felvételt korábban nem az agy kóros működésének, hanem bizonyos személyiségzavarok kifejeződésének tartották. Ma, a kutatók növekvő bizonyossággal állítják, hogy a kényszeres kábítószer és táplálék felvételben szerepet játszanak az agy „jutalmazó” pályarendszerei. Az alkoholizmus és elhízás esetében a kutatók úgy hiszik, hogy megtalálták a kóros viselkedésért és hajlamért felelős kritikus agyi területeket.

Az idegrendszeri sérülések egyik súlyos következményeként a betegek mozgásképtelenné válhatnak. Az elvesztett mozgásképeség javítására a legbiztosabb próbálkozás az, amikor az idegekből és izmokból elvezethető elektromos jelekkel irányított külső berendezésekkel próbálják javítani a beteg mozgásképeségét. Az külső gép és az agyközi kapcsolat megteremtéséhez természetesen meghatározó a precíz szabályozási mechanizmusok kidolgozása. A közelmúltban elért új eredményeknek köszönhetően ez az álom is hamarosan valósággá válhat.

Az Agykutatás Globalizációja

A 2009. évi beszámolóban összefoglalt eredmények sokszínűsége és jelentősége egyértelműen jelzi a kutatások fontosságát a milliárdnyi, idegrendszeri betegségben szenvedő ember életminőségének javításában. Jelzi egyben az agykutatók és az agykutatókat támogató szervezetek erőfeszítéseinek jelentőségét is. Az egészséges emberi agy működésével kapcsolatban felszínre hozott újabb ismereteknek az életünkre kifejtett hosszabb távú hatásai azonban talán még fontosabbak. Például, a jogi felelősség és bűnösséggel kapcsolatos elméleteket, új oktatási módszereket, vagy az emberi magatartásformák megváltoztatásához szükséges, az agyi működések külső irányítását lehetővé tevő módszereket, az agykutatás jövőbeli eredményeire támaszkodva fogunk tudni kidolgozni. Azok az agyi folyamatok, amelyek a tudat és más kognitív funkciók irányításáért felelősek ma még ismeretlenek, de egyre inkább hozzáférhetőkké válnak a tudományos vizsgálatok számára, és a fejlődés üteméből ítélve jelentősen közelebb vagyunk a megértésükhöz, mint azt valaha is gondoltuk volna. Az emberi viselkedés tudományos megértésének bizonyosan óriási társadalmi hatása lesz. Ezért az agykutatás mindenképpen a 21. századi egyik legfontosabb tudományos kihívása.

A világ minden országát be kell vonjuk az agykutatás tudományos kalandjába. Ebben a globális közösségben, a tudomány közös territóriumában a racionalizmus a legfőbb mozgató erő, ahol az elképzeléseket és elméleteket folyamatos ütköztetnünk kell a kísérleti eredmények valóságával annak érdekében, hogy az új elképzelések elfogadottá válhassanak. A tudományos kutatás azon kevés emberi tevékenységek közé tartozik,

amelyet általánosan elfogadott etikai elvek szabályoznak. Ezzel a tudomány, az egyéni elképzelések és hitek különbözőségének ellenére, kiváló lehetőséget teremt az együttműködésre. A modern tudománynak ezt a kivételes sajátosságát figyelembe véve, az agykutatás egy különösen izgalmas területté vált, ahol kipróbálhatjuk a világméretű együttműködésben rejlő lehetőségeket.

LEHETŐSÉGEK A GYÓGYSZER-FÜGGŐSÉG KUTATÁSÁBAN

Dr. Floyd E. Bloom | Professzor Emeritus, Molekuláris és Integratív Idegtudományi Intézet, Scripps Kutató Intézet
Alkermes Inc. igazgatója
Elan Pharmaceuticals Inc. igazgatója



Az agykutatás idei eredményei közül egyiknek a jelentősége sem hasonlítható ahhoz, amelyen jelentősége a gyógyszerfüggőség kutatásában és kezelésében elért eredményeknek van. A következő fejezetben ezekre térünk ki részletesen. Gondoljunk csak azokra az utóbbi időben kidolgozott új eljárásokra, amelyek segítséget nyújtanak a kábítószer-függő egyéneknek abban, hogy mérsékelni tudják a gyógyszerfogyasztásukat szinte valamennyi emberek által fogyasztott legális és illegális gyógyszerkészítménnyel szemben kialakult függőség esetén. Ilyen teljesítmény különleges megítélést érdemel, még az év

legnagyobb tudományos felfedezései között is. De a kutatási terület tanulmányozásán keresztül bepillantást nyerhetünk abba is, hogyan próbálnak a kutatók rátalálni a kábítószer által befolyásolt agyi területekre, illetve arra is rálátásunk lehet, mennyire fontosak a személyes tapasztalatok a gyógyszerfüggőség kialakulásában. Mindezen túl, a kutatók közelebb juttattak a függőség természetrajzának megértéséhez – jobban ismerik azt, hogy a függőség általában milyen életkorban alakul ki, hogyan alakul a függőség időtartama kezelés mellett és kezelés nélkül, hogyan befolyásolják a genetikai és környezeti tényezők a függőség fennállásának időtartamát -, ami segíthet a betegségben szenvedőknek eldönteni azt, hogy mikor és hogyan kérnek segítséget betegségük enyhítése érdekében.

Az igazi receptorok megtalálása

A Nemzeti Egészségügyi Intézet legújabb kutatásai szerint több mint 22 millió amerikai szenved gyógyszerfüggőségben, de kevesebb, mint a negyedük részesül kezelésben. Az állami börtönök lakóinak több mint 80 százalékát droggal és alkohollal kapcsolatos kihágásért ítélték el. Akiket a börtönben töltött éve alatt nem kezelnek, szabadulásuk után bizonyosan újra gyógyszerfüggővé válnak.

A kábítószer függőség kérdése a vietnami háborúban harcoló katonák intenzív heroin és marihuána fogyasztása kapcsán merült fel. Ezért hozta létre Nixon elnök 1971-ben a Különleges Ügyosztály a Kábítószer-függőség Megelőzésére (Special

Action Office on Drug Abuse Prevention) elnevezésű szervezetet. E lépés miatt kezdett a Nemzeti Intézet a Mentális Egészségért intenzívebben vizsgálni mind az alkohol-, mind pedig a kábítószer függőség tekintetében. A katonák körében végzett epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a katonák túl fiatalok voltak ahhoz, hogy alkoholt vásároljanak, viszont a tiszta heroinhoz és marihuánához olcsón és könnyen juthattak hozzá. Ekkor jöttek rá a kutatók arra, hogy milyen keveset is tudunk abban az időben az alkoholos italok (etanol) mérgező hatásáról, illetve a függőséget okozó olyan tiltott kábítószerekről, mint a heroin, kokain, és a marihuána, különösen azok közvetett hatásairól az akkoriban vizsgált hat ingerület átvivő anyagra (acetilkolin, dopamin, noradrenalin, szerotonin, glutamát, és gamma-amino vajsav - GABA).

Az újonnan elindított kutatások mindenekelőtt azoknak a receptoroknak a leírását tűzték ki célul, amelyeken az opiát típusú gyógyszerek fejtik ki hatásukat. Miután több jelentős idegrendszeri kutatócsoport is részletesen leírta az adott receptor jellemzőit, azt kezdték vizsgálni, hogy az emberi idegrendszernek miért van szüksége ilyen receptorokra. Kevesebb mint öt éven belül ezek a kísérletek áttörő felfedezéshez vezettek: az opiát receptorok azért vannak az agyban, mert ezeken az agy saját, korábban nem ismert neurotranszmitterei hatnak; ezeket a neurotranszmittereket aztán „endorfin”-oknak nevezték el – endogén (természetesen kialakuló) morfin-szerű anyagok. A kutatók három különböző endorfin génjét írták le, melyek három különböző idegi hálózatban jelennek meg, három, egymástól némileg különböző endorfin receptorral együtt.

A figyelem új célpontja az alkoholizmus

Ezeknek a felfedezéseknek két óriási hatása volt az idegtudományokra. Néhány kutató, abból kiindulva, hogy az opiátokon és azok receptorain kívül az agyban még más eddig ismeretlen transzmitterek és receptorok is lehetnek, azt feltételezték, hogy a központi idegrendszerre olyan erőteljesen ható anyagok is, mint a marihuána vagy a benzodiazepinek (szerek a szorongás kezelésére), eddig ismeretlen receptorokon keresztül fejtik ki idegrendszeri hatásukat. Nem meglepő, hogy ezután a kutatók megtalálták az endogén kannabinoidokat, azokat a neurotranszmittereket, amelyek receptorain keresztül tud a marihuána is hatni az idegrendszerre. Másrészről azt találták, hogy a benzodiazepinek egy speciális alegység összetételű GABA receptorokon fejtik ki hatásukat.

Az endorfin jelátviteli útvonal felfedezésének másik következménye az volt, hogy a kutatók nagyobb figyelmet fordítottak az alkoholizmus vizsgálatára. Már korábban kifejlesztettek olyan szelektív opiát receptorokat blokkoló vegyületeket, amelyekkel kezelni lehetett az opiát túladagolást, illetve állami börtönkórházakban a függőségben szenvedő rabok tüneteit. A kísérletes tudományok ezután olyan más élvezeti szerezket, köztük az alkoholt kezdték el vizsgálni, amelyek hatásmechanizmusa még ismeretlen volt.

Az alkoholkutatás iránt az 1970-es években meglehetősen kevés érdeklődés mutatkozott a kutatók részéről. Más nyugtatószerek hatékonyságához viszonyítva az alkohol hatása elég gyengének mutatkozott, hiszen több grammra volt szükség a nyugtató hatás eléréséhez, és több tíz-grammra a mérgezéses tünetek kialakulásához. Az 1980-as évek elejére több kutatócsoport is úgy találta, hogy ópiát receptor gátló vegyületek kísérleti állatokban mérséklék az alkohol felvételt, és agyszövet mintákon visszafordítják az alacsony dózisu alkohol kezelés idegsejtekre kifejtett hatását.

Ezek az alkohollal kapcsolatos tanulmányok, más vizsgálatokkal együtt, az agy jutalmazási ideghálózatának a felismeréséhez vezettek – a substantia nigra dopaminerg neuronjai és a hipotalamusz elülső részének egyik, nucleus accumbens-nek nevezett kisebb neuron csoportja. Ezeket a tanulmányokat, amelyek nagyon megbízható eredményekkel szolgáltak arról, hogy az ópiát receptor gátló vegyületek kísérleti állatokban mérséklék az alkohol felvételt, a következő fejezet bővebben tárgyalja. Az eredmények arra bátorították a klinikusokat, hogy a vegyületeket alkoholfüggő embereken is kipróbálják. A vizsgálatok során az is kiderült, hogy a kezelés semmiféle mellékhatással nem jár. Végül az FDA engedélyezte azoknak ópiát antagonistáknak és más készítményeknek az alkalmazását az alkoholfüggőség klinikai kezelésére is, amelyeket korábban sejteken folytatott kísérletekben hatékonynak találtak az alkohol farmakológiai hatásainak csökkentésében.

Küzdelem a függőség körüli tévhitek ellen

A vietnami háborúban harcoló katonákhoz visszatérve: az 1970-es években, és tulajdonképpen ma is, az igazságszolgáltatás és a büntetőjog szerint a kábítószer függőség azonnali és tartósan fennálló, amely olyan ellenállhatatlan sóvárgással jár a kábítószer megszerzését illetően, amelyet semmilyen tudatos törekvés nem tud legyőzni. Igazoltan vették, hogy azok a függők, akiktől megvonták az élvezeti szereket, később bűncselekményt is elkövettek, hogy újra hozzá jussanak. Azonban, amikor egy ill. három évvel a szolgálatuk befejezése után újra megkérdezték a katonákat, és válaszaikat összehasonlították a nekik megfelelő, katonaként nem szolgált korcsoporttal, meghökkenítő eredményre jutottak. Annak ellenére, hogy a beszélgetések és a vizelet tesztek kimutatták, hogy közel 80 százalékuk fogyasztott marihuánát, a besorozott személyek fele kipróbálta a morfiúmot vagy az ópiumot, és közel 20 százalékuk mutatott olyan tüneteket, amelyek alapján a szolgálatuk éve alatt függőnek voltak nevezhetők, azok közül, akik a háborús övezetben való szolgálatuk alatt ópiát függőkké váltak, egy évvel a hazatérésük után már csak 5 százalékuk maradt függő az Egyesült Államokban. Akik nem voltak függők, gyakorlatilag nem kaptak semmilyen kezelést. Lee Robbins, az idézett tanulmányok vezető epidemiológusa (St. Louis, Washington Egyetem), arra a következtetésre jutott, hogy a háborús évek alatt a nagyarányú kábítószer fogyasztást az magyarázza, hogy az olcsó kábítószer könnyen hozzáférhetőek voltak. A függőségről kialakított általános elképzelés, miszerint aki egyszer függővé vált az

függő marad élete végéig, hibásnak bizonyult. A függőség nem egy élethosszig tartó dependencia, a környezetváltozás gyógyítási tudja. A megfelelő gyógyszeres kezelés persze szintén elősegíti a javulást. Azoknál a veteránoknál, akik deviáns magatartást mutattak már azelőtt is, hogy szolgáltak volna Vietnámban, a visszaesési arány és a kezelés eredménytelensége megközelítőleg olyan mértékű volt, mint a polgári lakosság és a börtönlakók körében általában.

Alkoholfüggőségtől életének rövidebb-hosszabb szakaszában a lakosság 20 százaléka szenved. (A függőségre való hajlam és rezisztencia genetikai alapjainak vizsgálata a jelenlegi kutatásoknak szintén meghatározó területe, de ez már túlmutat a jelenlegi tanulmány keretein.) Figyelembe véve az engedélyezett drogokat, az Orvosok és Ügyvédek a Nemzeti Kábítószer-függőség Politikáért szervezet (Physicians and Lawyers for National Drug Abuse Policy) 2008. évi jelentésében a leggyakoribb halálokok között az Egyesült Államokban a dohányzással összefüggő halálozás áll az első helyen, az alkohollal összefüggő a harmadik, közvetlenül a rák után.

Út a hatékonyabb kezelés felé

Az alkohol függőséget kezelésére használt gyógyszerek kifejlesztése megnyitotta az utat más típusú függőségek kutatása felé is. A legtöbb orvos azonban sohasem részesült megfelelő képzésben a függőségtől szenvedő betegek diagnosztizálásával és kezelésével kapcsolatban. Ha valakit intoxikált állapotban kapnak autóvezetésen és letartóztatják, majd sürgősségi ellátásban részesítik, azt kétszeresen sújtja a büntetés, mivel a legtöbb állami egészségbiztosító szervezet nem téríti az ittas személyek ellátását. Még azoknak az orvosoknak a többsége - akik időt szánnak arra, hogy elbeszélgessenek a beteggel, diagnosztizálják a függőséget, és utána úgy döntenek, hogy a beteget terápiás kurzusban részesítik - sem feltétlenül hiszi, hogy a gyógykezelés hasznos vagy szükséges lehet. Bár számos tanulmány bizonyítja, hogy az ópiát antagonistá kezeléssel, csoportterápiával kiegészítve, jó eredményeket lehet elérni azoknál, akik vállalják a kezelést, mégis a függőséggel élők többségét nem kezelik. Egy olyan egészségügyi rendszer, amely nem ismeri a lehetséges kezelési módokat, nem nyújthat igazi segítséget. A betegek, közeli hozzátartozóik vagy közéleti szereplők megfelelő figyelme a jelentkező problémák iránt azonban sokat segíthet abban, hogy a népesség veszélyeztetett része megfelelő hatékony kezelésben részesülhessen. Ez a terület kétségtelenül nagy fejlődésen ment keresztül az utóbbi években, nem kis részben köszönhetően az orvos-biológiai kutatásoknak.

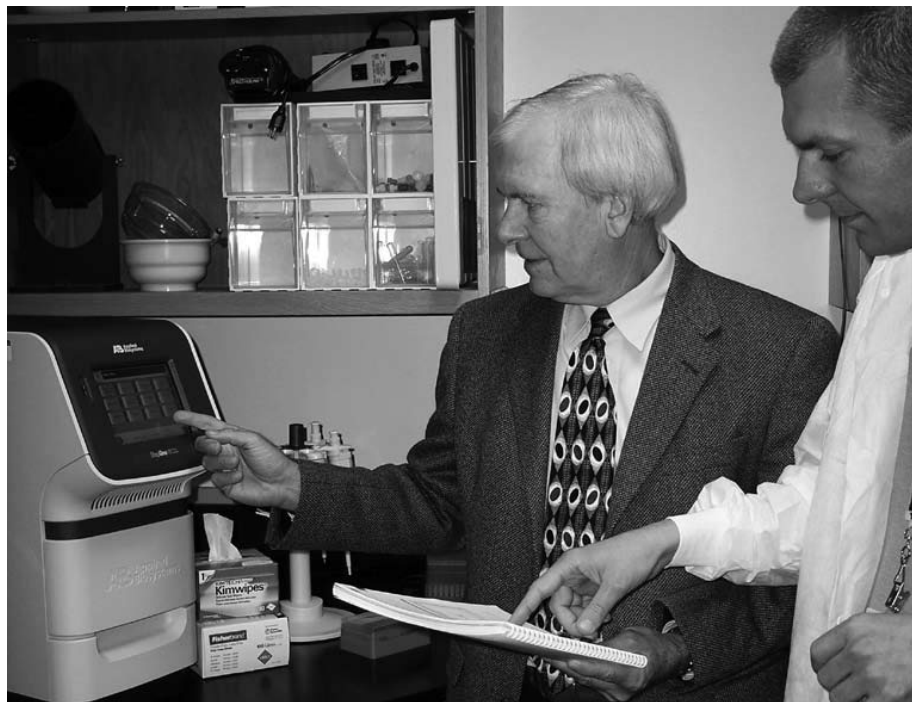


AZ AGYKUTATÁS
LEGÚJABB EREDMÉNYEI
2008-BAN

GYÓGYSZERFÜGGŐSÉG

A függőség pályarendszereinek feltérképezése

Elisabeth Norton Lasley



*Raymond F. Anton (balra) és Oroszi Gábor a Dél-Karolinai Orvosi Egyetem laboratóriumában
(Dr. Raymond F. Anton/ Dél-Karolinai Orvosi Egyetem)*

Több évtizeden keresztül a tudomány álláspontja az volt, hogy a függőség neurobiológiai alapokon nyugvó rendellenesség. Számos eljárás létezik már az alkoholizmus kezelésére, és még több bevezetése várható ezután. 2008-ban elért eredmények azt mutatják, hogy a függőség egyes fajtáinak genetikai háttere lehet. A kutatások egyik iránya szerint alkoholistá betegek kezelésének eredményessége egyetlen kulcs receptor megjelenési formájától függ. Más kutatások az alkoholizmusnak jól meghatározható pályarendszereit írják le, amelyek jól elkülönülő idegi hálózatokhoz tartoznak. A jövőben a betegek kezelési módját a függőség adott típusának megfelelően fogják meghatározni, pontosan meghatározva azt a gyógymódot, amely a legsikeresebb alkalmazható az adott betegnél.

Bár a 2008-as eredmények leginkább az alkoholizmus gyökereire koncentrálnak, a levonható következtetések új megvilágításba helyezik a függőséggel kapcsolatos eddigi ismereteinket általában is. Alkalmanként, sokszor meglepő módon, az alkoholizmusról és más típusú függőségről szóló tanulmányok hasonló következtetésekre jutnak.

Az opioid receptorok azonosítása

A kábítószer függőségről szerzett tudományos ismeretek nagy része az opiát származékokra vonatkozik. Az opiátok csoportjába soroljuk magát az ópiumot – a mák növény kivonatát, mely ősidők óta ismert erős fájdalomcsillapító hatásáról – és származékait, beleértve a heroint, morfint és kodeint. Az opiátoknak van egy kedvezőtlen tulajdonsága is: gyakran alakul ki velük kapcsolatban függőség. A 20. század első felében a kutatások elsődleges célja az volt, hogy találjanak egy olyan hatóanyagot, amely fájdalomcsillapító hatásában felveszi a versenyt az opiátokkal, de nem alakul vele szemben függőség. Ilyen hatóanyagot a mai napig nem sikerült találni.

Ezeknek a törekvéseknek az ellenére, az említett fél évszázadban nem nagyon törődtek a függőség kezelésével. Ting Kai Li, az Alkohol Függőség és Alkoholizmus Nemzeti Intézetének (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA) vezetője szerint nemcsak a függőség, hanem a magatartástudományokban általában tapasztalható fejlődés lassult le olyan mértékben, hogy a magatartáskutatást nem is lehetett az idegtudományok részeként számontartani. A magatartást leszűkítették a tudatos – a jó és a rossz közötti választás – fogalmára; nem úgy tekintettek rá, mint agyi folyamatra.

„Igaz, hogy az ivás vagy a kábítószer fogyasztás tudatos magatartás formaként kezdődhet”, Li megfigyelése szerint, „de egyes embereknél, a szándékos egy idő után megszokássá, végül pedig kényszerré válhat.”

Annak a kérdésnek a vizsgálata, hogy mik azok a történések az agyban, amelyek a függőség kialakulásához vezetnek, akkor nyert prioritást, amikor a kormány az 1970-es években háborút hirdetett a kábítószer ellen. Hogy a kérdésekre megtalálhassák a választ, az 1970-es évek elején megalapították a NIAAA-t és a Kábítószer Függőség Nemzeti Intézetét (National Institute on Drug Abuse, NIDA).

A függőség kutatásának egyik első kiemelkedő felismerése ennek a kezdeményezésnek köszönhető. A kutatók már korábban is több, hatékonyan működő opiát antagonistát fejlesztettek ki, amelyek szerkezetileg hasonló vegyületek, (feltehetően) ugyanahhoz a receptorhoz kötődnek, mint az ópium, és blokkolják vagy legalább megváltoztatják a receptor működését. Ezek közé a hatóanyagok közé tartozik például a naloxone, egy gyorsan ható vegyület, amelyet az opiát túladagolás kezelésére használnak; illetve a hosszabban ható változata is a naltrexone. A függőség kutatásának perspektíváit azonban erősen korlátozta az, hogy a receptort sokáig még nem sikerült azonosítani. „A sötétben dolgoztak”, fogalmazta meg Charles O'Brien, a Pennsylvania Egyetem Függőség Kutató Központjának igazgatója. Az első opiát receptort 1973-ban azonosította Solomon Snyder és Candace Pert, a John Hopkins Egyetem¹ munkatársai. A kutatást a NIDA támogatta.

A függőség kémiai hírvivői

A kutatók nem találtak semmilyen nyilvánvaló magyarázatot arra, hogy miért tartalmaz az emberi agy egy növényi kivonatra érzékeny receptort. Az agynak megvan a saját molekula készlete - amelyekből mintegy tucatnyit írtak le a 70-es évek közepéig. Több kutató gyanította viszont, hogy az opioid receptorra az agynak egy eddig ismeretlen molekulája is hat, amelyik az ópiumhoz hasonlóan hatékonyan tud kötődni ugyanahhoz a receptorhoz.

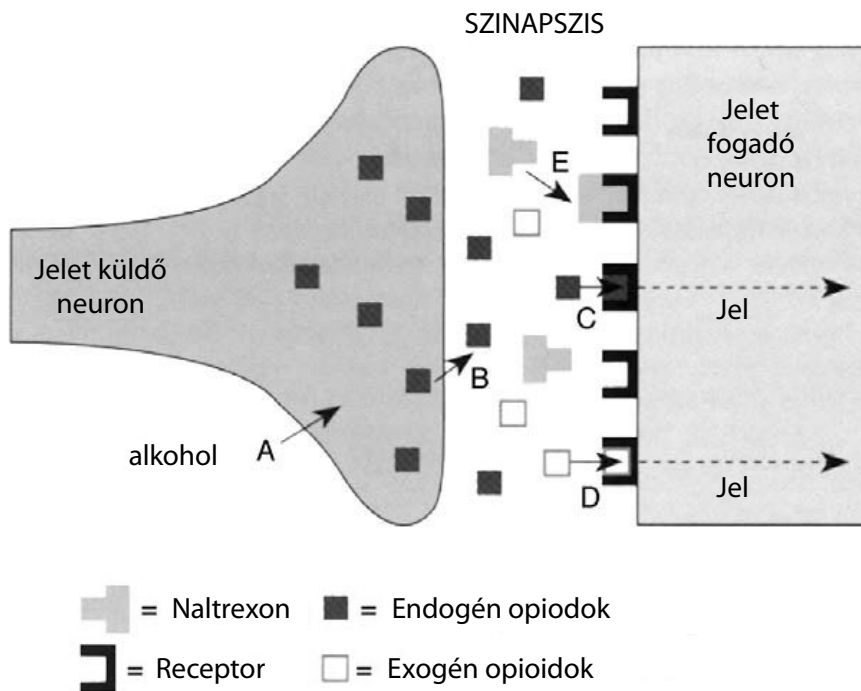
Ezt az elképzelést 1975-ben erősítették meg, mikor két skót kutató John Hughes és Hans Kosterlitz izoláltak egy endogén opiát szerű neurotranszmittert, amit *enkefalinnak* kereszteltek el akkor.² Az „endorfin” szó (az „endogén morfin” összevonásából) akkor már az általános szóhasználat része volt, és az agyban természetesen is előforduló fájdalomcsillapító anyagként ismerték. Ezek az eredmények reményt keltettek a tudományos közvéleményben és törvényhozók között egyaránt, hogy a függőséget orvosilag kezelni lehet. A következő három évtized kutatásai egy 2008-ban közzétett tudományos eredményben csúcsondottak ki, ami szerint alkoholistáknak az opiát antagonistá naltrexone-ra való reakció készsége szorosan összefügg a betegek genetikai tulajdonságaival.

Egy meglepő kapcsolat

Egy példán keresztül fogjuk a felfedezés jelentőségét érzékeltetni. A tudományos közvéleményt 1980-ban mehökkentette az a meglepő eredmény, hogy rhesus majmokban a naltrexone alkalmazása csökkentette az alkohol iránti vágyat. Akkoriban meglehetősen keveset tudtak az alkohol agyra kifejtett hatásáról. Az uralkodó elmélet azt tartotta az alkohol hatásában az opioid receptoroknak nincs szerepe. „Ahogy az alap kutatásban lenni szokott, valami olyanra derült fény, amiről korábban nem is álmodtunk”

mondta O'Brien. Azonban a leletet más tanulmányok is alátámasztották, köztük olyanok, amelyekben O'Brien és kollégái humán alkoholistáknál alkalmazták a naltrexont. Ezt követően a naltrexone 1995-ben elnyerte az FDA engedélyét is arra, hogy az alkoholizmus kezelésében gyógyszerként alkalmazhassák.

O'Brien 2003-ban végzett kísérletei azt mutatták, hogy a naltrexon különbözőképpen hat a mu-ópioid receptorok különböző genetikai variánsaira.³ Ez a receptor az emberi testben sok helyen megtalálható, többek között a jutalmazásért felelős agyterületen is, és szerepet játszik a krónikus gyógyszer és alkohol fogyasztást kísérő változásokban. O'Brien



- A) Az alkohol feltehetően stimulálja az endogén opioidok felszabadulását; ez válthatja ki az alkoholfogyasztással párosuló eufória érzést.
- B) Endogén opioidok szabadulnak fel a szinapszisban és
- C) aktiválják az opiát receptorokat, amelyek működésre készítik a jelet fogadó neuront.
- D) Exogén opiátok is (pl. morfiúm) stimulálják az opioid receptorokat.
- E) Úgy gondolják, hogy a naltrexon megakadályozza, hogy az opioidok hatni tudjanak a receptoraikra.

(Joseph Volpicelli / Az Alkohol-függőség és az Alkoholizmus Nemzeti Intézete - NIH National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism)

kutatócsoportja több tanulmányban vizsgálta a betegek DNS-ét. Azt találták, hogy egy bizonyos genetikai változatot mutató betegek kezelést követően kevésbé hajlamosak visszatérni a drogfogyasztáshoz.

O'Brien eredményeit 2008-ban Raymond Antonnak és munkatársainak (Dél-Kaliforniai Egyetem) sikerült megerősíteni, egy több mint 900 betegen elvégzett vizsgálattal.⁴ A cikk az *Archives of General Psychiatry* februári számában jelent meg; abban a lapban, amely 1980-ban visszautasította az eredeti naltrexon tanulmányt, ahogyan azt O'Brien meg is említi egy kapcsolódó kommentárban.

Az alkohol ópioid receptoron kifejtett hatásmódja továbbra is tisztázatlan. Úgy tűnik, hogy hatását az endorfinok stimulálásán keresztül fejtik ki, amelyek viszont megemelik az agy jutalom-pályáinak dopamin szintjét. Ezt a folyamatot képes a naltrexon hatékonyan blokkolni. Amikor az alkoholhoz már hozzászokott kísérleti állatoknak naltrexone-t adtak, az endorfin-indukált dopamin termelés lecsökkent a jutalmazó pályarendszerekben. Hasonlóan, önkénteseken végzett humán kísérletekben, a kísérleti alanyok kisebb mértékű alkoholos befolyásoltságról számoltak be naltrexon adását követően.

A „naltrexone-ra reagálók” mutatnak bizonyos közös tulajdonságokat. Az alkohol iránti vágyuk különösen erős, illetve az alkoholizmus halmozottan fordul elő a családjukban. Fiatalon kezdik az alkoholfogyasztást, és képesek bárkit túlninni. Biokémiai szinten nézve pedig, endorfin válaszuk sokkal kifejezettebb, mint a nem-reagálóké.

A 2008-as tanulmány szerint, azok a genetikai variánst hordozó alkoholista betegek, akik naltrexon kezelést kaptak, képesek voltak több napot is kibíni alkohol bevitel nélkül, ritkábban rúgtak be, és sokkal jobban ellen tudtak állni az ivás kísértésének, és kisebb mennyiségű alkoholt fogyasztottak a 16 hetes kísérlet utolsó 8 hetében, mint nem-kezelt társaik. A genetikai variánst nem hordozó betegek viszont, naltrexon kezelés hatására nem javultak jobban, mint a placebo kezelésben részesülők.

„Ezeknek az eredményeknek az ismeretében hamarosan a kezelés területén is jelentős előrelépés várható”, fogalmazott O'Brien. „Jelenleg az tekintjük alkoholistának, aki túl sokat iszik. De hamarosan képesek leszünk meghatározni a betegek azon alcsoportjait, akik a függőségük kialakulásának eltérő mechanizmusa miatt nagyon eltérően, erőteljesebben vagy gyengébben reagálnak a kezelésre.”

Li, a NIAAA munkatársa, is egyet ért a fenti megállapításokkal, és felhívja a figyelmet arra, hogy jelenleg a pszichoterapeuták kézikönyve szerint (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV) alkoholista az, aki hét kritérium közül legalább háromnak megfelel. A kritériumok között szerepel az alkoholfogyasztás feletti kontroll elvesztése, a tolerancia, illetve elvonási tünetek jelentkezése. „Ha a hétből csak két kritériumnak felel meg, akkor még az illető nem alkoholista. Viszont ha már háromnak megfelel, bármely háromnak, akkor viszont már az”, tette hozzá Li. A jövőben a betegek genetikai profilja alapján az alkoholizmust klasszifikálni és kvantifikálni is tudjuk majd, a beteg genetikai profiljának és személyiségének ismeretében a legmegfelelőbb személyre szabott kezelést lehet majd kidolgozni.

Ezen kívül csupán két másik készítményt engedélyeztek eddig az alkoholizmus kezelésére. Az Acamprostate mérsékelt sikerrel volt alkalmazható az elvonási tünetek enyhítésében; bár Európában széles körben alkalmazzák, amerikai tanulmányok mégis megkérdőjelezték a hatékonyságát. A korábban használt disulfuram (Antabuse) kezelés gátolva az alkohol lebontását, egy toxikus vegyület keletkezéséhez, és ezzel nagyon kellemetlen tünetek, bőrpír, szívdobogás, émelygés, hányinger, hányás, kialakulásához vezetett. Li disulfuram kezelésben részesülő betegekkel dolgozva arra a következtetésre jutott, hogy a kezelés akkor lehet hatékony, ha az illető erősen le akar szokni az alkoholoról, vagy törvény kényszeríti az elvonó kúrára (pl. ittas vezetés miatt). A kellemetlen hatás ugyanis könnyen elkerülhető a gyógyszer szedésének felfüggesztésével. A disulfuram ezért inkább az elrettentés eszköze, mint a gyógyítás.

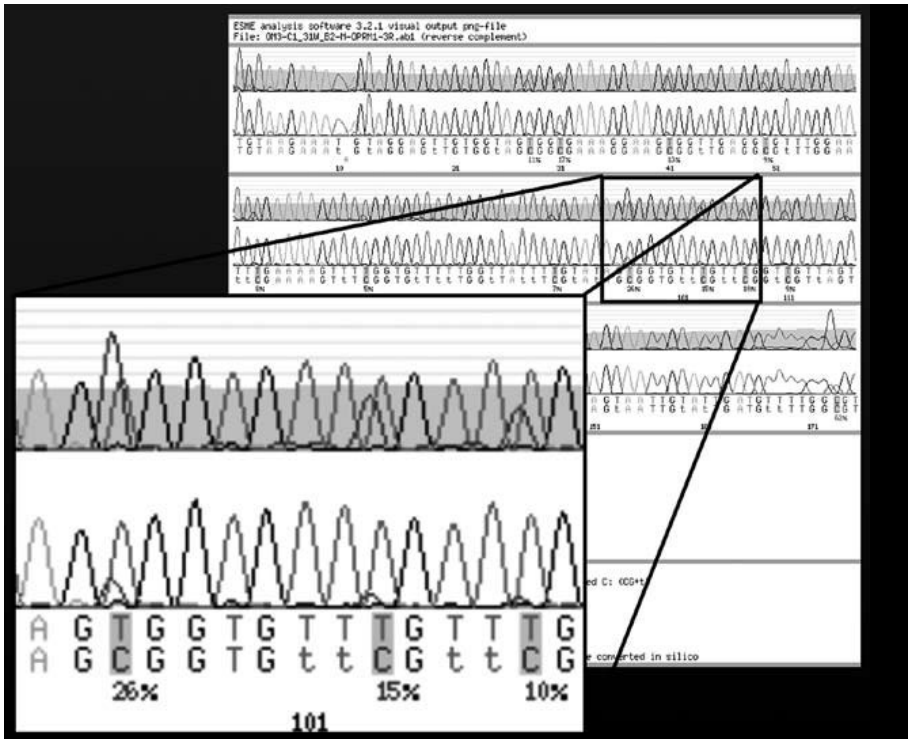
A függőség genetikai oldala

A 2008-as eredményeknek egy másik része felveti annak a lehetőséget, hogy az alkoholizmus jövőbeli kezelése genomikai alapú lehet. A *BMC Medical Genetics* folyóirat április 23-i számában az amerikai indiánok között végzett nagyobb szabású tanulmány részeként jelent meg Cindy Ehlers és munkatársainak (A Scripps Kutatóintézet) közleménye az alkohol hatásai és mu-ópioid receptorok különböző variánsai közötti kapcsolatokról.⁵

A résztvevők nyolc indián rezervátumból kerültek ki, és diagnosztikai céllal mindannyiuktól vérmintát vettek, illetve interjút készítettek velük arról, hogyan hat rájuk az alkohol. Azok, akikre már két vagy három ital elfogyasztás is erős vagy kellemetlen hatást gyakorolt – ügyetlenség, szédülés, hányinger, diszkomfort érzés alakult ki – nagy valószínűséggel rendelkeztek a mu-ópioid receptor hét egyedi genetikai variánsa közül legalább eggyel. Mivel ezek az emberek több kellemetlenségről számoltak be alkohol hatására, mint a genetikai variáns nem hordozók, a kutatók arra gondoltak, hogy a receptor genetikai eredetű konfigurációja alkoholtól való tartózkodó magatartást eredményezhet.

Egykori heroin függőkről készített tanulmányban kimutattak a mu-ópioid receptoroknak egy olyan „epigenetikus” változatát, amely nagy valószínűséggel növeli a függőség kialakulására való hajamot. Ez az elváltozás, amely csak a gén funkcióját érinti, de magát a DNS szekvenciát nem (szigorú értelemben vett definíció szerint ez nem mutáció), lehet genetikailag öröklött esetleg maga a drog szedése indukálhatja a változást. Állatokon és embereken végzett megfigyelések igazolták, hogy élvezeti szerek, köztük az alkohol, a nikotin, és a kokain befolyásolhatják a 'DNS metiláció'-nak nevezett biokémiai folyamatot. David Nielsen és munkatársai (Rockefeller Egyetem) a *Neuropsychopharmacology* című folyóirat július 23-i számában közölt tanulmányában a promoter régiókat azt a specifikus területet vizsgálta, amely a gén expressziót kontrollálja. Az egykori heroinfüggők mu-ópioid receptor génjein gyakrabban találtak elváltozásokat, mint a kontroll egyénekén.⁶

Két, már forgalomban lévő gyógyszer alkalmazása mérsékelheti a metilációt – azacitidine, számos vérbetegség kezelésében alkalmazott gyógyszer, és a valproic sav, amely egy antikonvulzáns epilepszia és bipoláris rendellenesség kezelésére – és így terápiás lehetőséget kínálhat az addikció kezelésére. Mivel a DNS metilációt számos té-



Génszekvenálás számítógépes analizésének eredménye, amely mutatja a μ -opioid receptor genetikai változását methadone kezelésen átesett egykori heroin függőknél.

(David Nielsen, Ph.D./Rockefeller Egyetem)

nyező befolyásolhatja, többek között örökletes tényezők, környezeti események, gyógyszerek szedése, egy ilyen megközelítésnek a lehetséges eredményei sokkal szélesebb körben felhasználhatók, mint csak a specifikus genetikai konfigurációval rendelkező betegek kezelése.

Az alkoholizmus másik oldala

A 2008-ban végzett kutatások foglalkoztak a betegeknek egy másik nagy csoportjával is, azokkal, akik nem reagálnak a naltrexone kezelésre. Ezek a betegek, akik valószínűsíthetően az alkoholisták többségét adják, sem élvezik jobban az alkoholos állapotot,

mint a legtöbb ember, sőt igazából nem is céljuk az ittas állapot elérése. Életüknek egy bizonyos szakaszáig csak mérsékelt mennyiségben fogyasztanak alkoholt, amikor is stressz, feszültség, lelki megrázkódtatás vagy egészségi probléma miatt többet kezdenek inni. Ezeknél a betegeknél, az alkoholizmus kialakulása nincs kapcsolatban a jutalmazó pályarendszer megemelkedő dopamin szintjével. Valójában az alkohol eleinte egy eszköz a problémák leküzdéséhez, de hamarosan pontosan azokat az agyi pályákat károsítja, amelyekkel az agy képes a stressz hatásokra választ adni. Amiben az idegtudósok, köztük George Koob (The Scripps Research Institute) is, az ilyen típusú függőség „sötét oldalát” látják az az, hogy ezeknél az alkoholisták sokkal jobban szenvednek a megvonás tünetektől. Az ivás elhagyása magában is stresszes állapotot okoz, amit csak a tiltott ital fogyasztása tud feloldani.

Ezek a kutatások 1975-ben kezdődtek; ekkor fedezték fel az endorfinokat is. Az endorfinok a kémiai hírvivő molekulák egyik családjához, a neuropeptidekhez tartoznak. A neuropeptidek a fehérjéket is felépítő aminosavak rövid láncai. Számos kutató úgy gondolta, hogy nem kizárólag az agy termel neuropeptideket, hanem közülük több hormonként is funkcionál – ezeket a hormonokat az agynak egy területe, a hipotalamusz termeli és juttatja a véráramba, a vérből kikerülve a hormonok a hipofízisre hatnak, amelyen keresztül számos más hormonális működést befolyásolnak.

Az egyik ilyen neuropeptidet, a *corticotropin releasing hormont* (CRH) Wylie Vale (Salk Intézet) fedezte fel 1983-ban.⁷ Amikor a hipotalamuszból a véráramba jut, a CRH hat a hipofízisre, amin keresztül aktiválja a test stressz rendszerének bizonyos részeit, például az endokrin- és immunrendszert. Ez a felfedezés nagyban hozzájárult a stressz és a stresszel kapcsolatos megbetegedések biológiai alapjainak megértéséhez. A CRF azonban az agyban is hat, főleg azokon a területeken, amelyeknek szerepet játszanak a stressz állapot és függőség kialakulásában.

Koob és mások kimutatták, hogy az alkoholhoz már hozzászokott kísérleti rágcsálók agyában jóval aktívabbak a stressz idegrendszeri pályái. A CRH hatása különlegesen erőteljes az amygdala-nak nevezett agyterületen, amely szerepet játszik a félelem érzet kialakulásában és az emlékezésben is. Markus Heilig (NIAAA), Koob egykori tanítványa, a *Biological Psychiatry*-ban 2008-ban közölt cikke szerint, egyértelmű kapcsolatot talált a stressz, alkohol és a CRH aktivitás között.⁸ A vizsgálatok szerint az alkoholhoz szokott, de jelenleg alkoholt nem fogyasztó patkányok egy újabb stresszor hatására sokkal hajlamosabbak újra alkohol fogyasztókká válni. Ezekben az állatoknál felerősödnek a félelem reakciók, és megnövekedik a CRH receptorai mennyisége az amygdalában.

A *Biological Psychiatry*-ban szintén 2008-ban megjelent közlemény szerint, ugyanez történhet az embereknél is. Egy német és angol szakemberekből álló kutatócsoport azt találta, hogy a CRH receptorok egyes típusait hordozó kamaszok súlyos alkoholfogyasztókká váltak, ha nehéz élethelyzetekbe kerültek, családi vagy iskolai gondokkal küszködtek, rossz életkörülmény között éltek vagy összeütközésbe kerültek a törvénnyel.⁹ Ez az első emberekre vonatkozó megfigyelés, amely összefüggésbe hozza a CRH gént a stresszel és az alkoholfogyasztással.



Markus Heilig és munkatársai kimutatták, hogy alkoholhoz szokott emberek hajlamosabbak alkoholfogyasztásra, ha stressz-pályáikat ingerlik. (Markus Heilig, M.D., Ph.D. / Az Alkoholfüggőség és Alkoholizmus Nemzeti Intézete)

„A CRH tanulmány meggyőző bizonyítékkal szolgál arra vonatkozólag, hogy egy genetikai variáció azonosítása alapján megjósolható, hogy ki válhat nagy valószínűséggel kettes típusú alkoholistává – olyanokká, akik nem azért isznak, hogy jól érezzék magukat, hanem mert rosszul érzik magukat, ha nem isznak,” állítja Koob. A naltrexone-ra reagálókka ellentétben, azonban, az alkoholizmusnak ezt a fajtáját ma még nem tudjuk kezelni. A CRH receptorokat blokkoló kísérleti vegyületek emberek-nél még nem alkalmazhatók.

Egy kapcsolódó pálya, azonban, akár még terápiás célpont is szóba jöhet. Kimutatták, hogy az alkoholisták agyában a stressz miatt megnövekvő CRH aktivitás hatására megváltozik egy másik neurotranszmitternek, a *P anyagnak* a működése is. Ezt a kémiai hírvivő molekulát felismerő receptornak, az ún. neurokinin (NK-1) receptornak van egy már ismert és klinikai kísérletekben is alkalmazott antagonistája. A *Science* március 14-i számában Heilig és munkatársai közölték, hogy detoxikálás utáni „feszült alkoholistáknál” egy NK-1 receptorhoz kapcsolódó molekula (mely így blokkolja a substance P hatását) tompította a betegek alkohol iránti vágyát, beleértve azokat is, akik stresszes állapot miatt kerültek kezelésre.¹⁰ Képzelt eljárásokkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az alkoholnak az agy legfontosabb emocionális központjaira kifejtett hatása csökkent a kezelt betegeknél, a kezeletlenekhez képest. Az NK-1 antagonistákat biztonsággal, habár sikertelenül, alkalmazzák a depresszió tüneteinek enyhítésében, és elképzelhető, hogy a stressz által kiváltott alkoholizmus kezelésében is jelentős szerepük lesz.

A függőség régen és ma

Az első írásos emlékek az alkohol élvezetéről Kr.e. 4000-ból származnak Kínából, Egyiptomból és Sumériából. Ezek az első írásos receptek, amelyek leírják az erjesztett italok készítésének módját. Olykor, ókori görög és római isteneket is máknövényt, az ópium természetes forrását a kezükben tartva ábrázoltak. Az ópiátok modern, szintetikus formáinak szedése, amelyeket súlyos fájdalmak kezelésére használnak, ritkán eredményez kényszeres függőséget. Az azonban régóta ismert, hogy az ópiátok rekreációs célú alkalmazása destruktív és addiktív hatású. Thomas De Quincey 1821-ban jelentette meg esszéjét „Confession of an English Opium Eater” címmel, amelyben leírja, hogy az ópium fájdalomcsillapító hatása csekély mértékű a kiváltott eufória érzéshez képest. De Quincey esszéjében nyíltan beszél az akkori idők hírességeinek, köztük Elizabeth Barret Browning és Samuel Taylor Coleridge költők, ópium fogyasztási szokásairól, (a „Kubla Khan” c. vers kábítószer befolyása alatt íródott); mindkettőjük hamar függővé vált. Az amerikai polgárháború idején használtak először fájdalomcsillapításra morfin injekciót; a morfin az ópium nagy tisztaságú kivonata. Sok katona tért haza függő állapotban, ezért a morfin függőség később a „katonák betegsége”-ként vált ismerté.

A függőség agyi pályáinak egyre jobb megismerésével, a tudomány folytonosan próbálja eloszlatni azt a tévhitet, hogy összefüggés lenne a függőség kialakulása és az örömszerzés között. Már a római időkben is a költő Seneca a következőképpen írt a részegségről: „semmi több mint szándékos őrület”. A szakértők egyet értenek abban, hogy a függőséggel kapcsolatos új felfedezések szerencsés módon ma már jelzik, hogy milyen területeken szükséges elsődlegesen jelentős fejlődést elérni, melyek azok a várható eredmények, amelyek leginkább meghatározzák majd jövőbeli gondolkozásunkat. A naltrexone kutatás például az alkoholizmuson túl más területeken is alkalmazható új ismereteket szolgáltathat. Li szerint „Az a tény, hogy egy ópioid receptor kimutatása megjósolhatja, hogy egy alkoholista beteg hogyan reagál majd az ópiát receptor antagonistá kezelésre, azt sugallja, hogy a különböző típusú függőségek kialakulásának hasonló alapechanizmusai lehetnek”.

Koob hozzátette, hogy a legújabb eredmények túlmutatnak a függőség kutatásán. „Bármilyen felfedezünk az érzelmi rendszer függőség miatti károsodásáról, az átvezet a tudományok más területeire, köztük a szorongás, depresszió, poszt-traumatikus stressz rendellenesség és valószínűleg a schizofrénia területére.”

AZ ALZHEIMER-KÓR KUTATÁSÁNAK ÚJ IRÁNYAI

Sikerek és Kudarok

Tom Valeo



Károsodott memóriájú patkány. Memóriáját egy protein plakkban dús, Alzheimer-kórban szenvedő beteg agyából kinyert, majd a patkány agyába juttatott beta-amyloid injekcióval károsították. (Ciaran Regan, Ph.D., D.Sc. / University College Dublin; Cynthia Lemere, Ph.D. / Harvard Medical School)

A 2008-ban végzett klinikai vizsgálatok kétségeket támasztottak a kutatókban az „amyloid kaszkád hipotézis”-sel kapcsolatban. Pedig, ez a hipotézis szolgált iránytűként a kutatók egy teljes generációjának az Alzheimer-kór kezelési módjainak keresése során. Bár a mostani kutatások legtöbbje még mindig ezt az irányt követi, a hatékony kezelési módok megtalálásához új utakat kell keresni.

Egy hipotézis keletkezése

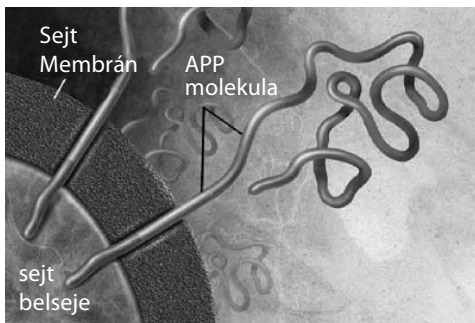
Az amyloid hipotézis 1986-ban kezdett formálódni, amikor kutatók felfedeztek egy olyan gént a 21. kromoszómán, amely amyloid prekursor proteint (APP) termel. Ez az akkor még ismeretlen funkciójú fehérje, leginkább a neuronok körül helyezkedik el, és az egészséges agyban is bőségesen termelődik.¹ Az APP gén tartalmazza az amyloid peptid szekvenciáját, azt a fehérjét, amely nagy mennyiségben fordul elő azokban a plakkokban, amelyek alapján az Alzheimer-kórt diagnosztizálják. Azok a betegek, akiknél az Alzheimer-kór örökletes módon alakul ki, hordoznak egy mutációt a 21. kromoszómán, amely az amyloid peptid túlermelését okozza. A Down-szindrómások, akiknél fiatal felnőttkorukra szinte kivétel nélkül kialakul az Alzheimer-kór, rendelkeznek egy olyan rendellenes harmadik 21. kromoszómával, amely szintén tartalmazza az APP gént, náluk is túlermelődik ez a fehérje.²

Számos enzim az agyban normális esetben az APP-t ártalmatlan, a neuronok között szabadon mozgó olyan molekula fragmentumokhoz köti, amelyek valószínűleg szerepet játszanak a neuronok közötti kapcsolatok kialakulásában, és így létfontosságú a memória szempontjából. Azonban, specifikus „béta” és „gamma” enzimek, amelyek megjelenése valószínűleg az APP gén mutációjával függ össze, oly módon hatnak az APP-re, hogy abból amyloid peptid jön létre. Eddig ismeretlen okból az amyloid peptid toxikus fonalakká aggregálódnak, ezek az ún. oligomerek, amelyek gátolják a szinapszisokban történő jelátviteli folyamatokat. A szinapszis egy rés, ahol a jelek egyik neuronnól áttevődnek egy másikra kémiai neurotranszmitterek segítségével.³

Az amyloid hipotézis szerint a toxikus oligomerek végül immobilis protein csomókban halmozódnak fel, melyek beta-amyloid vagy „szenilis plakk” néven ismertek. Alois Alzheimer talált rá először ezekre egy erősen demens nő agyában, aki 1906-ban halt meg.

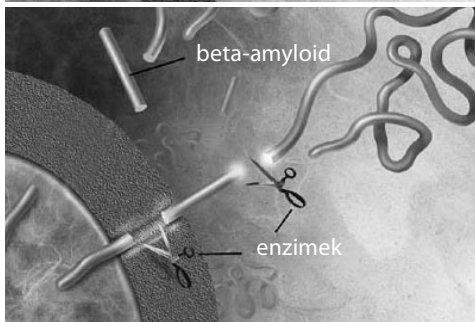
Egy elmélet szerint a plakkok mint mágnesek működnek, amelyek magukhoz vonzzák és immobilizálják a toxikus oligomereket, és ezzel legalább átmenetileg lelassítják a patológiás folyamatot. A plakkok azonban káros gyulladásokat váltanak ki, amely a környező neuronok működésképtelenségéhez és pusztulásához vezet.

A kutatók már számos módszert dolgoztak ki arra, hogyan távolítsák el a toxikus oligomereket az egerek agyából, embereken azonban ezeknek az eljárásoknak az alkalmazásával eddig még nem sikerült lelassítani az emlékezetvesztés folyamatát, csökkenteni a zavartságot és más kognitív problémákat, az Alzheimer-kórban szenvedő betegeken. Habár kutatók és a betegek egyaránt reménykednek abban, hogy a kutatások



Egy génmutáció egy bizonyos enzim megjelenését eredményezi – ollóként ábrázolva. Az enzim az APP-t fragmentumokra hasítja, majd a darabkák beta-amyloid plakkokká tömörülnek.

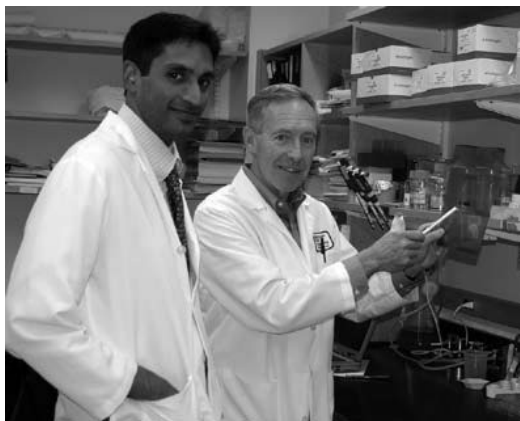
(Az Öregedés Nemzeti Intézete, NIH)



előbb-utóbb elvezetnek hatékony gyógyeljárások kidolgozásához, könnyeb meglehet, hogy azok a betegek, akik betegségük előrehaladottsága alapján már bevonhatók a kísérletekbe, hatékonyan már nem is kezelhetők.

Dennis Selkoe (Harvard Egyetem), a toxikus oligomerek elleni antitestek kutatásának úttörője szerint „Az FDA irányelvek szerint a klinikai kísérleteket enyhe-közepes fokozatú Alzheimer-kórban szenvedő betegeken kell folytani. Ekkorra viszont már a plakkok, a fonadékok, a gliózis és idegi disztrófia relatíve előrehaladottak”. (A gliózis olyan gliasejtek felhalmozódása, amelyek az elpusztult neuronok törmelékét távolítják el. Idegi disztrófia idegsejt károsodást jelent.)

Úgy tűnik, hogy a szabadon vándorló toxikus oligomerek évekkal, ha nem évtizedekkel az Alzheimer-kór tüneteinek a megjelenése előtt már károsítják a szinapszist. Selkoe 2008-ban megjelent írása szerint, ha Alzheimer-kórban szenvedő betegek



Ganesh Shankar (balra) és Dennis Selkoe kimutatta, hogy a rágcsálókba injektált toxikus oligomerek hatására az állatok memóriája romlott.

(Dennis Selkoe, Ph.D. / Harvard Egyetem)

agyából vett toxikus oligomereket rágcsálókba injektáltak, az injektált oligomer súlyosan károsította a szinapszisokat és az emlékezőképességet.⁴ Ami még aggasztóbb, hogy a toxikus oligomerek, bár kétségtelenül részt vesznek a betegség kialakításában, talán nem is a legmegfelelőbb célpontjai a kezelésnek. Lehetséges ugyanis, hogy a plakkok nem is az oligomerekre, hanem valami teljesen másra adott reakcióként alakulnak ki.

Az egymásnak ellentmondó teóriák és kiábrándító eredmények készítették két veterán Alzheimer kutatót arra, Peter H. St. George-Hyslop-ot (Torontó Egyetem) és John C. Morris-t (Washington Orvostudományi Egyetem, St. Louis), hogy a *Lancet* folyóiratban feltegyék a kérdést: Lehetséges, hogy az elmúlt két évtizedben az anti-amyloid kutatás terén téves irányban haladtunk?⁵

Túl korai az efféle pesszimizmus, mondják más kutatók. Selkoe-hoz hasonlóan sokan úgy hiszik, hogy az anti-amyloid kezelés sokkal hatékonyabb lenne, ha a betegség kialakulásának kezdetétől tudnák alkalmazni, mielőtt a toxikus oligomereknek ideje lenne a szinapszisokat károsítani és az idegsejteket elpusztítani. Számos kutatás irányul arra, hogy kimutassanak olyan markereket a vérben vagy a cerebrospinális folyadékban (agyvíz), vagy mágneses rezonancia képalkotó módszerekkel készült felvételeken, amelyeknek a segítségével lehetőség adódna a patológiai elváltozások korai felismerésére. A betegség ilyen korai fázisban való felismerése esetén ugyanis talán meg lehetne akadályozni a toxikus oligomerek felhalmozódását.

Csalódást okozó anti-amyloid gyógyszerek

Ilyen biomarkerek nélkül a kezelés csak nyilvánvaló tünetekkel rendelkező Alzheimer-kóros betegeken alkalmazható, és a 2008-ban közölt klinikai eredményekből ítélve ezek a betegek nem túl jól reagálnak a beta-amyloid eltávolításra irányuló kezelésekre. A Myriad Genetics például tesztelt egy tarenflurbil (Flurizan) nevű gyógyszert Alzheimer-kórban szenvedőkön. A gyógyszer kifejlesztése 200 millió dollárba került,

majd 2008-ban bejelentették, hogy a további kutatásokat felfüggesztik, mivel az eddigi legszélesebb körben végzett - 18 hónapos megfigyelés sorozat és 1684 kezelt beteg – klinikai kipróbálásban nem mutatkozott szignifikáns javulás az Alzheimer-kóros betegek memória és kognitív funkcióiban, és a mindennapi tevékenységeiket, pl. mosdás vagy öltözködés, sem tudták könnyebben végezni.⁶ A kísérletek során nem vizsgálták, hogy a kezelés eredményeként mennyi beta-amyloidot sikerült a betegek idegrendszeréből eltávolítani.

Egy másik vizsgálatban megfigyeléseket végeztek olyan Alzheimer-kóros betegekben, akiken több mint 10 évvel ezelőtt tesztelték az Elan Pharmaceuticals és a Wyeth Pharmaceuticals által közösen kifejlesztett AN-1792 hatóanyagot. Az első megfigyelés sorozat végén Clive Holmes (Memory Assessment and Research Centre, Anglia) megállapította, hogy „a neurodegeneratív folyamatok súlyosbodhatnak Alzheimer-kórban, a plakkok eltávolítása ellenére is.”⁷ Egy másik nyomomkövetéses vizsgálat viszont a betegek javulásáról számolt be, beta-amyloid ellenes antitestekkel való kezelést követően. „Azok a betegek, akiknek a vérben az antitest jelen volt még a vizsgálat idejében is, lényegesen jobban boldogultak a mindennapi teendők elvégzésével, és kevésbé voltak rászorulva mások segítségére”, fogalmazott Dale Schenk, az Elan ügyvezető igazgató-helyettese és tudományos igazgatója.

Az AN-1792-vel folytatott kísérleteket felfüggesztették, mert súlyos agyvelőgyulladást okozott, viszont az Elan és Wyeth azóta már kifejlesztett egy újabb antitestet, amely képes a beta-amyloidhoz kötődni. A *bapineuzumab* nevet viselő készítmény klinikai kipróbálásának várva várt eredményeit, júliusban a Nemzetközi Alzheimer-kór Konferencián jelentették be. Az antitest alkalmazása csökkentette az agysorvadást, és bizonyos mértékben javította a mentális funkciókat, különösen azoknál a betegeknél, akik rendelkeznek az ApoE4 génnel, amely az Alzheimer-kór legerősebb genetikai kockázati faktora. (Az emberek körülbelül 25%-a hordozza az ApoE4 gén egy vagy két kópiáját, de az Alzheimer-kórban szenvedőknek több, mint felében megtalálható a gén.) A kutatók nem számítottak arra, hogy a klinikai kipróbálás második fázisában - aminek a során azt kell tesztelni, hogy az antitestet milyen dózisban lehet biztonságosan alkalmazni - sikerül a vegyület hatékonyságát a betegek bármelyik alcsoportjában is meghatározni. E tekintetben a vizsgálat eredményes volt.

Azonban, a vizsgálatban részt vevő ApoE4 hordozókon ez aligha segített. „Talán van biológiai különbség a gént hordozók és nem hordozók között” mondta Sid Gilan neurológus, a *bapineuzumab*ot tesztelő független biztonsági monitorozási bizottság elnöke. „Az is elképzelhető, hogy a gént hordozókban több beta-amyloid termelődik.”

A kutatók egyre növekvő tábora szerint, lehetséges, hogy az amyloid hipotézis további finomításra szorul. „Több repedés is van az amyloid hipotézis páncélzatán” fogalmazott David Morgan, az Alzheimer Kutató Laboratórium vezetője (Dél-Florida Egyetem). „A dilemma valójában nem az, hogy helyes-e az amyloid hipotézis. Minden egyes gén mutáció, amiről úgy tudjuk, hogy domináns módon okoz Alzheimert, módosítja az amyloid termelődését; 100 ilyen gént azonosítottak eddig. Ez elég erős bizonyítéknak tűnik arra nézve, hogy az amyloid valóban játszik valamilyen szerepet. Kérdés csupán az, hogy az amyloid termelődését befolyásoló gyógyszerektől várható –e hatásos eredmény?”

Mi a „normális öregedés”?

Az eredeti amyloid hipotézis, amely az amyloid plakkok megjelenését hangsúlyozta a betegség kialakulásában, önmagában hordozott egy alapvető ellentmondást: az idősök agyában talált plakkok mennyisége nincs szoros összefüggésben a kognitív képességek romlásával. Egy sokkal megbízhatóbb indikátora az Alzheimer-kórnak a tau protein kötegek megjelenése az idegsejtekben.

Ez váltotta ki a vitát a „BAP-tisták” – szerintük a **beta-amyloid protein** jelenléte az agyban okolható az Alzheimer-kór kialakulásáért -, és „tau-isták” között, akik szerint a tau protein az Alzheimer-kór fő okozója. A tauisták okfejtése egyértelmű. A **tau** a mikrotubulusokat felépítő egyik kulcsfontosságú fehérjéje az agynak, amelyek a vasúti sínekhez hasonlóan transzportálják a neurotranszmittereket a sejtestből a szinapszisig, ahol azok felszabadulnak. Bármilyen tau-t érintő működési zavar katasztrofális következményekkel jár az agy működésére, amit több „taupátia”, köztük az Alzheimer-kór is jól szemléltet.

Ma a tudósok általánosan egyetértenek abban, hogy az elsődleges működési zavart a toxikus beta-amyloid felszaporodása váltja ki, ami aztán a tau degenerációjához vezet, de a legerősebb kiváltó tényező mégiscsak az életkor. Az életkor akkora jelentőséggel bír az Alzheimer-kór kialakulásában, hogy Peter Whitehouse geriátriai neurológus, az Emlékezés és Öregedés Központ (Case Western Resersve University) alapítója, 2008-ban megjelent könyvében, *The Myth of Alzheimer's*, arról érvel, hogy a kór nem más, mint az agy normális öregedése, amely egyeseket hamarabb elér, másokat pedig később.⁸ Szerinte, mindenki szenvedne Alzheimer-kórban, ha elég hosszú ideig élne.

Azonban, komoly bizonyítékok mondanak ellent az előző állításnak. Juan Troncoso, az Alzheimer-kór Kutató Központ igazgatóhelyettese (John Hopkins Egyetem) kimutatta, hogy a hippocampus CA1 rövidtávú memóriáért felelős régiója, érintetlen marad Alzheimer-kórban nem szenvedőknél, de drasztikusan visszafejlődik a kórban szenvedőknél.⁹

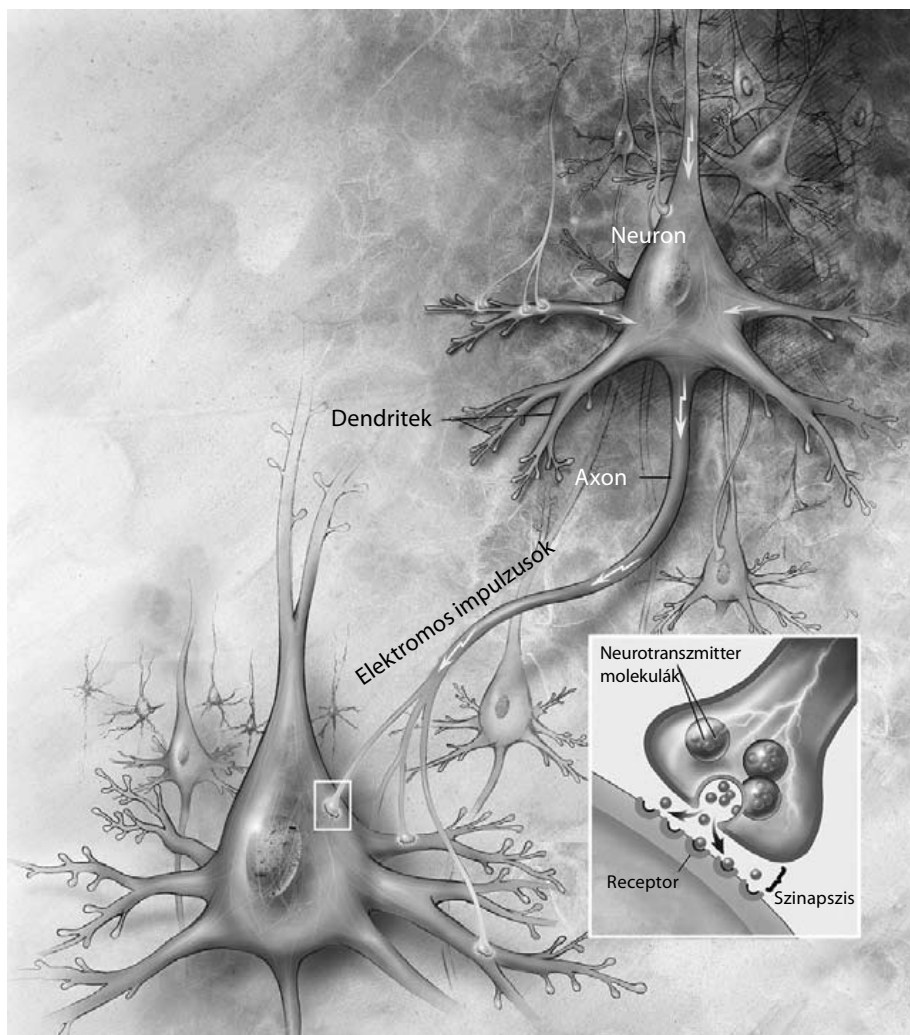
Ráadásul, sok olyan ember él extrém hosszú ideig, akiknél a mentális készségek alig érintettek. Egy 2008-ban publikált cikkben arról számolnak be, hogy egy 115 éves korában meghalt nő kórbonctani vizsgálata során az agyban az Alzheimer-kóros elváltozásoknak semmi nyomát nem találták.¹⁰ Egyértelműnek látszik, hogy az Alzheimer-kór nem tekinthető normális öregedésnek. Az viszont igaz, hogy az Alzheimer-kór előfordulásának gyakorisága szoros összefüggéet mutat az életkorral. A 85-ik életévükre az embereknek körülbelül a fele mutatja az Alzheimer-kór enyhébb vagy súlyosabb tüneteit. Valahogyan, az öregedés mégiscsak hozzájárul az Alzheimer-kór kialakulásához.

Új és régi elméletek találkozása

Egyre jobban teret hódít az az elképzelés, miszerint a betegség kialakulásában szerepet játszik a szinapszisok kimerülése is. A neuronok a szinapszisokban történő neurotranszmitter felszabadítás révén kommunikálnak egymással. Az idegsejtek információt fogadó részét dendriteknek nevezzük, amelyek fa ágaihoz hasonlóan ágazódnak el a sejttestből való eredésük után. A neurotranszmitterek ingerlik a dendritet, amelyek az ingerlés hatására bennük keletkező jeleket a sejttest felé vezetik, majd a sejttestről a jelek az axonra terjednek. Az idegsejtek folyamatosan új kapcsolatokat alakítanak ki egymás között, ez a folyamat pedig energia igényes.

Az agy kevés területén zajlik ez a folyamat olyan intenzíven, mint a hippocampusban, ahol a rövidtávú memória is kialakul – és ahol az Alzheimer-kór is kezdődik. Randy Buckner (Harvard Egyetem) és két munkatársa 2008-ban publikálta egy lapban, hogy érdekes hasonlóság van a hippocampusban bekövetkező változások és az Alzheimer-kór korai szakaszában érintett másik terület, az „*agyvelő alapaktivitási hálózata*”-ban kialakuló változások között. Ez a rendszer az agy elülső és hátulsó részében elhelyezkedő területeket köt össze hosszú rostokkal.¹¹ Az alapaktivitási hálózat akkor aktív, amikor az agy ábrándozik, vagy az ún. „tudatfolyamba” csúszik, ahogyan azt William James, a modern pszichológia megalapítója elnevezte. Mivel az agy mindig ábrándozik, amikor nem fejt ki valamilyen specifikus aktivitást, az alapaktivitási hálózat az egyik legtöbbet „dolgozó” része az agynak. Alzheimer-kórban szenvedő betegekben az alapaktivitási hálózat glükóz anyagcseréje jelentősen lecsökken, azt sugallva, hogy a szinaptikus ingerületátvitel bizonytalanná válik. Az agyi glükóz anyagcsere egyre alacsonyabb szintűvé válik a betegség előrehaladtával, és összefügg a demencia súlyosbodásával. Ráadásul azoknál, akik hordozzák az ApoE4 gént, a glükóz anyagcsere gyengülése már sokkal korábbi életkorban mutatkozik, ezért bizonyos működészavarok valószínűsíthetően már évekkel vagy évtizedekkel az első nyilvánvaló tünetek megjelenése előtt tapasztalhatóak.

A „metabolikus hipotézis” – ahogyan Bruckner elnevezte – összhangban van az Alzheimer-kór már korábban Marcel Mesulam által hirdetett koncepciójával. Marcel Mesulam, a Chicagai Északnyugati Orvostudományi Egyetem Kognitív Neurológia és Alzheimer-kór Központ igazgatója. Mesulam szerint, aki elképzelését júliusban a Nemzetközi Alzheimer-kór Konferencián ismertette, az Alzheimer-kór a neuroplaszticitás képességének elvesztése miatt alakul ki. A neuroplaszticitás az a folyamat, amelynek a révén új szinapszisok kialakításával a neuronok változtatják egymás közötti kapcsolataikat. Meglevő kapcsolatok gyors bontása és új kialakítása feltételezi, hogy jól működnek az agy helyreállítási mechanizmusai. Mesulam szerint ezeknek a reparációs folyamatoknak a lelassulása egy degenerációs kaszkád folyamathoz vezet, amelynek az eredményeként végül kialakul az Alzheimer-kór. Véleménye szerint, az Alzheimer-kór eddig ismert valamennyi kiváltó oka, pl. feji sérülés, az ApoE4 gén, szív-érrendszeri betegségek, gyulladás, stroke, és maga az öregedés, valamilyen formában befolyásolja a neuroplaszticitást. Mesulam 10 évvel ezelőtt fogalmazta meg először elméletét. Célja akkor annak a problémának a megoldása volt, amit ő az Alzheimer-kór „elsődleges



A neuronok a szinapszisokban felszabaduló kémiai anyagok segítségével kommunikálnak egymással. Ez a folyamat, a glükóz anyagcsere mérséklődése miatt bizonytalanává válik az Alzheimer-kórban szenvedők agyában.

(Az Öregedés Nemzeti Intézete, NHI)

rejtvénye”-ként fogalmazott meg, nevezetesen, hogy habár betegség genetikai vizsgálatai a beta-amyloidot jelzik oki tényezőként, a tünetek súlyossága a neuronokban felgyülemelő tau protein fonadékok mennyiségével mutat inkább összefüggést.

Az amyloid kaskád hipotézis módosított változata kapcsolatot teremt a két jelenség között. Eszerint, a toxikus beta-amyloid oligomerek rontják a szinapszisok működését, ami végül a neurotranszmittereket szállító tau protein „vezető sínek” meghibásodá-

sához vezet. Michelle E. King és George S. Bloom (Virginia Egyetem) 2006-ban kimutatta, hogy a beta-amyloid fokozza a tau mikrotubulusok lebontását.¹² Munkacsoportjuk már megjelentetni készül újabb kutatási eredményeiket ennek a szinaptikus működési zavarnak a mélyebb biokémiai magyarázatáról. „Úgy gondoljuk, hogy az amyloid és a tau kölcsönhatása miatti mikrotubulus degradáció lelassítja vagy megállítja a neurotranszmitterek termelésében részt vevő proteinek újratermelését,” mondja Bloom. „Ha ezeknek a proteineknek nincs utánpótlása, a szinapszis nem tud megfelelően működni. Mesulam cikke „látnoki”-nak mondható. Amikor íródott, akkor senki sem gondolta, hogy az amyloid és tau kölcsönhatása szerepet játszik a mikrotubulusok lebontásában.”

Zűrzavar az agyban

Az élénk szinaptikus működés fenntartásának másik feltétele az autofágiának nevezett sejtműködés épsége. Az autofágiának vesszük azt a folyamatot, amelynek a révén a sejtek képesek lebontani és eltávolítani bizonyos fehérjéket a citoplazmából. A neuronokban, élénk anyagcseréjük miatt, sok salakanyag képződik, ezért az autofágiás folyamatok állandó fenntartása nagyon fontos a sejtek normális működése szempontjából. Ralph Nixon (New York Orvostudományi Egyetem) szerint az autofágia rendellenességei következtében halmozódnak fel azok a toxikus fehérje fragmentumok, amelyeket megtalálunk az agyban az Alzheimer-kórban, illetve más neurodegeneratív betegségekben is, mint a Parkinson-kór vagy az amyotrophiás lateral sclerosis (ALS). „Tudjuk, hogy a működési zavar ezen fajtája a normális öregedési folyamat részeként alakul ki,” mondja. „Továbbá azt is találtuk, hogy az Alzheimer-kór kialakulásához hozzájáruló gének jelenléte mindenképpen erősíti ezt az öregedéssel összefüggő folyamatot.”

A fehérje törmelék felhalmozódása a sejttestben kulcsszerepet játszik az Alzheimer-kór kialakulásában, ahogyan Nixon és munkatársai írják az *Autophagy* című folyóiratban 2008-ban megjelent cikkükben.¹³ Az autofágia serkentésével valószínűleg lassítható vagy meg is állítható a szellemi leépülés, még mielőtt az amyloid plakkok, tau protein szövedékek, és más jellemző molekula törmelékek megjelenének, írja Fen Jin-A Lee és Fen-Biao Gao, Gladstone Intézet a Neurológiai Betegségek Gyógyításáért, in San Francisco).¹⁴

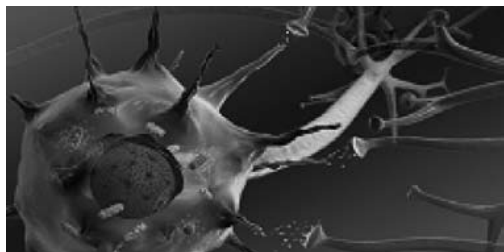
Tony Wyss-Coray (Stanford Egyetem) további bizonyítékot szolgáltatott arról, hogy az autofágiának köze van az Alzheimer-kór kialakulásában. Szerinte az autofágia útvonalak egyik fontos regulátorának, a *beclin 1*-nek a szintje csökken az Alzheimer-kórban szenvedők agyának egyes területein.¹⁵ Ha a a beclin 1 szintje csökken, a neuronok több APP-t termelnek, aminek eredményeképpen kialakul az Alzheimer-kórra jellemző patológiás állapot. „A beclin 1 szintje Alzheimer-kórban 60-70%-kal csökken,” állítja Wyss-Coray. „Az autofágiának általában része van a neurodegeneratív folyamatokban.”

A kezelés legújabb irányai

NBár egyre inkább világossá válik, hogy az Alzheimer-kór leghatékonyabb kezelése a megelőzés, a 2008-ban fejlesztés alatt álló kezelési módok nagy része a toxikus oligomerek eltávolítását tűzte ki célul. A *Dimebon* nevű antihisztamint két évtizeden keresztül árusították Oroszországban, mire a neurológusok észrevették, hogy segít az Alzheimer-kórban szenvedőkön. A Dimebon-nal (dimebolin hydrochlorid) folytatott 18 hónapos megfigyelés eredménye szerint a gyógyszer kismértékben javította a memóriát és a kognitív képességeket, valószínűleg a mitokondriumok – sejtek energia forrása - serkentése útján.¹⁶

Egy másik lehetséges gyógyszer a metilén-kék, vagy methylthioninium chlorid (MTC) pedig képes a tau fehérje fonadék termelődését gátolni az agyban, Claude M. Wischik szerint (a TauRx Therapeutics elnöke). A TauRx Therapeutics piacra is dobta ezt a terméket az Alzheimer-kór gyógyszereként Rember néven.¹⁷ Az első világháború és az antibiotikumok széleskörű elterjedése előtt az MTC-t Urolene Blue néven árusították húgyúti fertőzések kezelésére. A TauRx által 2008-ban végzett klinikai kísérlet-sorozat szerint a gyógyszer alkalmazása 81%-kal lassította le az Alzheimer-kór súlyosbodását, a placeboiban részesültekhez viszonyítva.

A Prana Biotechnology is fejleszt egy hatóanyagot PBT2 néven. Ez a szer képes a cink és réz hatásának gátlásával megakadályozni a beta-amyloid aggregációját az Alzheimer-kórban szenvedők agyában. „A gyógyszer távol tartja a fémeket a beta-amyloidoktól, de elérhetővé teszi azokat olyan enzimek számára, amelyeknek szükségük van rájuk.” fogalmazott Rudolph Tanzi, a Harvard Egyetem kutatója, aki a laboratóriumában alapította a Prana vállalatot 1997-ben. A 2008-ban végzett klinikai kísérletek kimutatták, hogy a PBT2 csökkentette az A-beta 42 szintjét – a beta-amyloid egy vélhetően mérgező darabkája – és kismértékben javította a kognitív funkciókat.¹⁸



A mitokondriumok (kis, ovális alakú testecskék; egészséges idegsejtben a felső képen, és Alzheimer-kórban szenvedő neuronban alul) funkciója javul a kísérleti stádiumban álló dimebolin hydrochlorid kezelés hatására. Valószínűleg a dimebolin hydrochlorid gátolja a sejthalált az Alzheimer-kóros agyban.
(Rachelle S Doody, M.D., Ph.D. / Baylor College of Medicine)

Norman R. Relkin (Weill Orvostudományi Kar, Cornell Egyetem) egy új immunoterápiás szer kifejlesztésén dolgozik, amely intravénás immunglobulin vagy IVIg néven ismert. Az IVIg humán vérből származó antitesteket tartalmaz, melyek megtámadják az beta-amyloidot. Az antitest azonban nem a fehérje kémiai szerkezetét, hanem annak aggregált formáját és hibás térbeli szerkezetét ismeri fel, így az egészséges molekulákat érintetlenül hagyja. Az IVIg klinikai megfigyelései 2008-ban azt mutatták, hogy az IVIg képes a beta-amyloid szintet csökkenteni és javítani a kognitív funkciókat. Mindezzel pedig megnyílt az ut a klinikai kipróbálás harmadik fázisa felé.¹⁹

Ez a sokféle megközelítési mód tovább erősíti azt, hogy az Alzheimer-kór kialakulása, akárcsak az öregedés komplex folyamata. „Az agy egészséges öregedési folyamatának jobb megértése feltétlenül szükséges ahhoz, hogy jobban megértsük a kóros öregedést és a kognitív funkciók romlását”, mondta Bruce Yanker (Harvard Egyetem), aki sok éven át vizsgálta az agy öregedését.

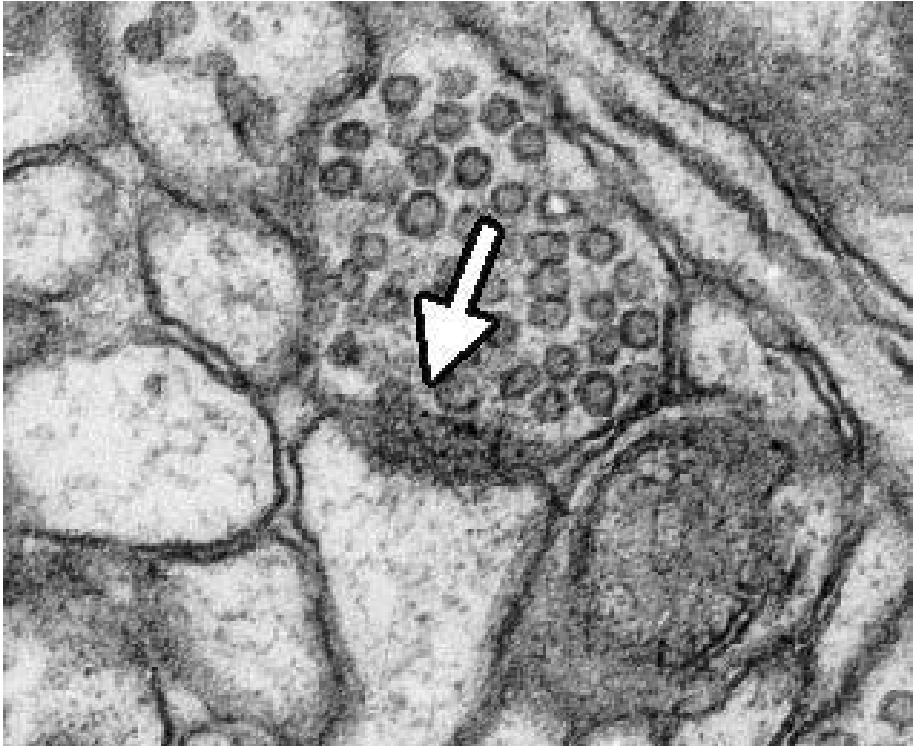
A jelenlegi amyloid kaskád hipotézis reményt ad arra, hogy a betegség romlása hosszú időre megállítható lehet az élet során folyamatosan termelt APP-ből lehasadó beta-amyloidok aggregációjának gátlásával. A kutatók viszont ma sem értik azt, hogy miért nincs összefüggés a plakkok megjelenése és a betegség tüneteinek megjelenése között.

A kutatók egyhamar biztosan nem fognak ráatalálni a „varázs-lövedék”-re, amellyel az Alzheimer-kór gyógyíthatóvá válna. A toxikus oligomerek kutatása idővel szintetizálhatja a különböző elméleteket. Az amyloid toxicitás meglehetősen konzekvensen vezet a tau fehérje termelődéséhez, és ez mindenképpen kapcsolatot teremt az amyloid kaskád hipotézis és a tau lehetséges patológiai szerepe között. Azonban a kutatóknak sokkal több ismerettel kell rendelkezniük, mielőtt a két folyamat közötti valódi kapcsolatról bármit is biztosan állíthatnának. Addig viszont az Alzheimer-kórral kapcsolatos különböző elméletek csak hipotézisek maradnak.

KÜZDELEM A SKIZOFRÉNYIA HATÉKONYABB KEZELÉSÉÉRT

Szerencsés Véletlen és Tudomány

Hakon Heimer



A nyíl egy idegi szinapsziszra, az idegsejtek közötti speciális kapcsolatra mutat. A szinapszis helyén egy kis rés látható a sejtmembránok között. Ebbe a részbe kis hólyagocskák ürülnek, amelyek glutamátot a skizofrényában is szerepet játszó idegingerület átvivő anyagot tartalmaznak.

(Karin Sorra, Ph.D. és Kristen M. Harris, Ph.D./ Synapse Web, Kristen M. Harris, PI)

Az 50-es évek elején egy szerencsés felfedezés segítette a misztikus csapásnak tekintett skizofréniát orvosi rendellenességgé változtatni. Francia pszichiáterek rájöttek arra, hogy a klórpromazin nevű gyógyszer, melyet a műtét előtt álló betegek nyugtatására használtak, a pszichotikus tüneteket is enyhíti. Később azt is felfedezték, hogy a klórpromazin egy bizonyos agyi hírvivő molekula, a dopamin receptorán fejt ki hatását. Ez a felfedezés kutatások egész sorát indította el, amelyek a dopamin rendszer rendellenességeit vizsgálták skizofréniában.

Fél évszázaddal később, a kutatásoknak egy másik iránya vezetett izgalmas eredményekhez. Nemrégiben két tanulmány – egy klinikai gyógyszer kipróbálás és egy alapkutatói tanulmány laboratóriumi patkányon – segítségével egy másik hírvivő molekulára, illetve ingerület átvivő anyagra, a glutamátra terelődött a figyelem. 2007 szeptemberében az Eli Lilly gyógyszergyár kutatói által publikált tanulmányból kiderült, hogy egy kísérleti anyag, amely a glutamát jelátvitelét gátolja, képes volt csökkenteni a pszichózis mértékét.¹ Bár az eredmény még megerősítésre vár és ki kell derülnön, hogy ez a bizonyos anyag valóban hatékonyabb vagy kevesebb mellékhatást okoz, mint a régi szerek, mégis az eredmény igazolja az alapkutatót és a tervszerű gyógyszerkutatást, amelyek több, mint fél évszázad elteltével az első ígéretes, új gyógyszer célpontot tudták felmutatni.

Az új irányvonalat megerősítve, miszerint a skizofréniát okozó oka nem a dopamin rendszer rendellenességében keresendő, a San Diego-i, Kaliforniai Egyetem kutatói 2007 decemberében bejelentették, hogy egér-modelljükben a glutamát jelátvitel megzavarása, egy másik ideg ingerület átvivő anyagot, a gamma amino-vajsavat (GABA), használó agysejtek működését is befolyásolta.² Az a lelet, hogy a GABA sejtek működésének megváltoztatása a skizofréniához hasonló állapotot hozott létre, segíthet abban, hogy összhangot lehessen teremteni a skizofréniát kialakulását magyarázó két jelentős és egymással versengő elmélet között.

Skizofréniát okozó gyógyszerek nélkül

Bár a klórpromazin (később torazin néven hozták forgalomba az Egyesült Államokban) megszabadította a skizofréniában szenvedőket olyan elhibázott kezelési módoktól, mint az elektrosokk terápia, kiváltott inzulin sokk és homloklebeány átvágás, mégsem volt képes a betegek teljes munkavégző képességét helyreállítani, mivel a tudati (kognitív) és a motivációs tüneteket nem volt képes megszüntetni. Valóban, a kutatások, amelyek arra irányulnak, hogy már a fáraók korabeli Egyiptomban leírt betegséget megértsünk, még ma is gyerekcipőben járnak.

Jelentős fordulópont a pszichotikus rendellenességek megértésében a huszadik század fordulóján következett be, amikor is a német pszichiáter, Emil Kraepelin éles különbséget tett az érzékcsalódással, hallucinációkkal és más tudati zavarokkal járó betegségek között. Kraepelin feltételezte, hogy a fő különbség a „demencia praecox” és a „mániás depresszió” között az, hogy bár a mániás depresszióban (ma bipoláris rendellenességnek hívják) szenvedő emberek átélnek bizonyos pszichotikus tüneteket a mániás szakaszok alatt, de a mániás időszak lezárultával visszatérnek egy közel nor-

mális tudati állapotba. A demencia precoxban, később Kraepelin honfitársa, Eugen Bleuer által „szizofrénianak” átnevezett betegségben szenvedő emberek számára azonban a pszichózis egy folyamatosan fennálló állapot, amelyet gyakran kísér az információ feldolgozás, illetve a társas kapcsolatok súlyos leépülése.

A mai gyakorlat szerint szizofrénianak diagnosztizálják az állapotot akkor, ha a pszichotikus, ún. „pozitív” tünetek legalább 6 hónapon keresztül kell fennállniuk, hangulati hullámozás nélkül. Mindazonáltal a pszichózis a szizofrénianak nem egyetlen tünete. A legtöbb, ebben a betegségben szenvedő ember gyenge munkamemóriával (a feladatvégzés közben időlegesen tárolt memória) rendelkezik és képtelen a gondolati „rugalmasságra”, azaz gyorsan felismerni új helyzeteket és szabályokat. Ezek a kognitív jellegzetességek nagyban hozzájárulnak a legtöbb beteg hosszútávú mentális károsodásához, akárcsak a tünetegyüttes harmadik csoportja, az ún. „negatív” tünetek. Ezek a normális viselkedés olyan összetevői, mint pl. a motiváció, az érzelmek kifejezése vagy más emberek társaságának keresése, amelyek elvesznek a betegség során. A legsúlyosabban érintett emberek folyamatos zavarodottsággal vesznek tudomást a körülöttük zajló eseményekről, anélkül, hogy képesek lennének normális társas kapcsolatok kialakítására.

A klórpromazin rejtélye

A német kutatók és kortársaik osztályozták ugyan a betegségeket, de ennek nem volt direkt jótékony hatása a szizofrénianak és egyéb elmebetegségekben szenvedő emberek számára. Valójában, a következő fél évszázadban számos rémisztő, eltévelyedett kísérletet tettek a betegek és hozzátartozóik szenvedésének enyhítésére. Ezek a kezelési módok, mint például a fő agypályák műtéti szétválasztása homloklebeli átvágással, olyan sebészek megoldása volt a problémára, akik a tudományos megalapozottság hiányában is látványosan eredményeket akartak elérni a betegség kezelésében.

A huszadik század második felében az antipszichotikus szerek végre keretet és utat szabtak a szizofrénia hátterében álló agyi szerkezeti és kémiai változások feltérképezésére. Ha egyetlen molekula, –a klórpromazin– képes csökkenteni, bizonyos esetekben megszüntetni a szizofrénia összetett kórképét, akkor ez igencsak alátámasztja azt a feltevést, hogy a betegség hátterében az agy kémiai egyensúlyának megbomlása áll. A svéd, Arvid Carlsson, az 1950-es évek elején fedezte fel a dopamint, és egy évtizeddel később munkatársai rájöttek, hogy az antipszichotikumok a dopamin molekula saját receptorához való kötődésének megakadályozása révén hatnak. Ez az eredmény jól összeillett egy másik szerencsés felfedezéssel: már az 1930-as években leírták, hogy az amfetamin pszichózist okozhat. Az amfetamin és más agyi élénkítőszer fokozza a dopamin hatását. Így aztán megszületett a „dopamin elmélet”.

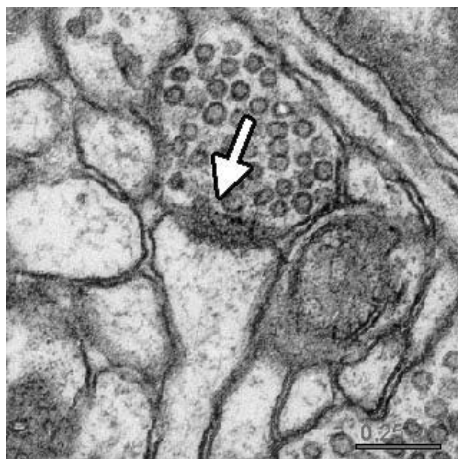
Az ezt követő évtizedekben a kutatók arra koncentráltak, hogy megértsék, a dopamin-rendszer milyen sérülései vezethetnek a betegség kialakulásához. Azonban, annak ellenére, hogy a klórpromazin terápiát tovább finomították, elsősorban csökkentve bizonyos mellékhatásokat, a kutatásnak ez az útvonala zsákutcába jutott.

A Harvard Egyetemen dolgozó Joseph Coyle, az elsők között ismerte fel a glutamát szerepét a skizofrénia oki tényezőinek kutatásában. Szerinte a dopamin alapú szerekkel kezelt skizofrén betegek 70-80 százaléka a kezelést követően is súlyosan szenvedett a kognitív és negatív tünetektől. Mi több, a kutatásnak ezen iránya nem jutott eredményre annak mélyebb megértésében sem, hogy a dopamin receptorok gátlása hogyan csökkenti a pszichóziót, és nem vezetett újabb lehetséges gyógyszer támadáspontok azonosításához sem. Ma a legtöbb kutató pszichiáter egyetért abban, hogy skizofréniaiban a dopamin jeltovábbítás zavara másodlagos, feltehetőleg a glutamát jeltovábbításban bekövetkező elsődleges és alapvető idegrendszeri elváltozás eredményeként vagy annak ellensúlyozására alakul ki.

A legnagyobb kicsiny idegingerület átvivő anyag, amiről még soha nem hallottál

Míg a nagyközönség számos alkalommal hallhatott a dopamin fontos szerepéről Parkinson-kórban, vagy a szex, a drogok és a csokoládé öröm érzést okozó anyagaként, a glutamát meglehetősen ismeretlenségben maradt. Valójában azonban ez a leggyakoribb idegingerület átvivő anyag az agyban és a jól ismert piramissejtek jeltovábbító molekulájaként is ezt tartjuk számon. Ezek az idegsejtek, amelyek sejttestjük alakjáról kapták nevüket, az agykéregben helyezkednek el és keresztül-kasul az agykéreg minden részébe, illetve más agyterületekre is küldenek információkat, és ezzel részt vesznek a viselkedés szabályozásában, és az érzékszervekből érkező jeleknek a már eltárolt információval és az érzelmekkel való összevetésében.

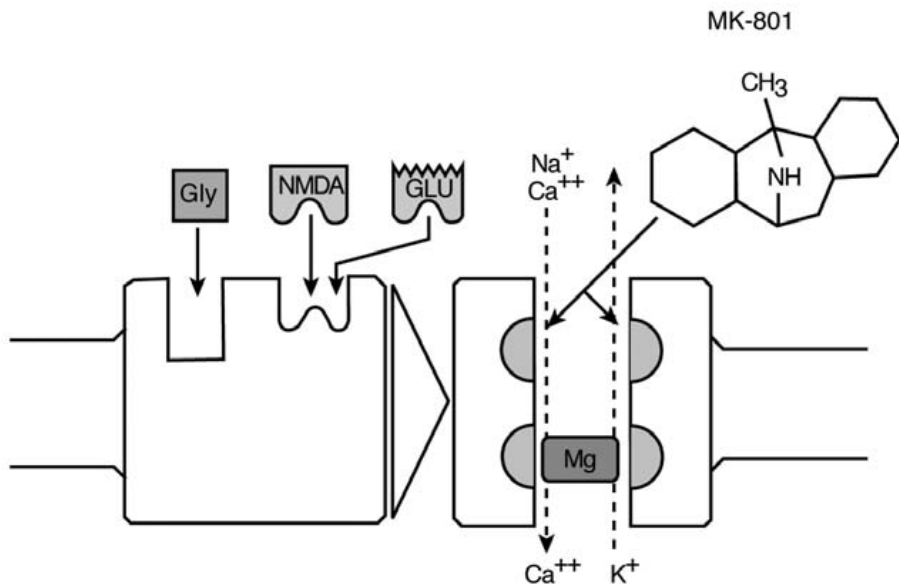
A glutamát ismeretlenségének egyik oka, hogy idegingerület átvivő anyagként csak úgy húsz évvel ezelőtt azonosították. A kutatók már régóta tudták, hogy igen bőséges mennyiségben fordul elő az agyban, és számos sejtélettani működésben is részt vesz. Annak érdekében, hogy a glutamátot, mint valódi idegingerület átvivő anyagot azono-



A glutamát tartalmú kerek hólyagocskák (vezikulák) a sejttestből érkező elektromos jelet várják egy axonvégződésben.

A glutamát molekulák a nyíljal jelölt kis szűrős részbe, a szinaptikus résbe ürülnek, amely az axonvégződést a célsejtől elválasztja.

(Karin Sorra, Ph.D. és Kristen M. Harris, Ph.D./ Synapse Web, Kristen M. Harris, PI)



Az ábra bal oldalán az látható, hogy az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor akkor jön működésbe, ha glutamát (Glu) vagy NMDA és glicin (Gly) kötődik a receptor molekulához. A receptor-komplex közepén lévő csatorna teszi lehetővé, hogy ionok haladjanak át a sejtthártyán.

A magnézium (Mg) azonban eltömészi a csatorna bejáratát. A kötődő ingerület átvivő anyagok hatására a Mg elhagyja a csatornát, így kalcium (Ca⁺⁺) és nátrium (Na⁺) ionok jutnak be a sejtbe, illetve kálium (K⁺) ionok jutnak ki a sejtből.

(J.D. Thomas és E.P. Riley/az Alkohol-függőség és Alkoholizmus Nemzeti Intézete, NIH)

sítsák, a tudósoknak be kellett bizonyítaniuk, hogy a hosszú idegsejtnyúlványok, az ún. axonok végén található idegvégkészülékekből kiürül a szinaptikus résbe. A kutatók azt is bebizonyították, hogy a glutamát, a dopaminhoz és a többi ingerület átvivő anyaghoz hasonlóan, az axonvégződésből kiürülve keresztülhalad a szűk szinaptikus résen és a célsejt sejtthártyáján elhelyezkedő fogadó (receptor) molekulákhoz kötődik, ezzel gyors elektromos vagy kémiai jelet kiváltva az utóbbi sejtől.

Amint bebizonyosodott, hogy a glutamát ingerület átvivő molekula, különösképpen az agykéregben, a tudósok elkezdték a skizofréniában játszott lehetséges szerepét is vizsgálni. Ezen a ponton egy újabb szerencsés véletlen segített a kutatóknak, akárcsak az amfetamin és a dopamin esetében, egy pszichózikus kiváló gyógyszer formájában.

Figyelemre méltó módon, a fenciklidin egy újabb ajándékként érkezett az altatórvosoktól. Az 1950-es években kifejlesztett altatórszert, a fenciklidint (PCP, utcai drogként „angyalpor”-ként ismert) hamar kivonták a rendszeres használatból, mivel az ébredés során pszichotikus tüneteket okozott. Míg az amfetamin a skizofréniának csak a pozitív tüneteit váltja ki, a PCP és a kémiailag hasonló altatórszerek, mint például a ketamin, mind a pozitív-, mind a negatív tünetegyüttest előidézi. A Londoni Egyetemen dolgozó

David Lodge és munkatársai szolgáltak bizonyítékkal 1983-ban arra, hogy a glutamát kapcsolatba hozható a betegséggel, mivel rájöttek, hogy a PCP és a ketamin a glutamát egyik speciális receptorához, az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptorhoz kötődnek.

A Daniel Javitt által vezetett kutatócsoport a New York-i Nathan Kline Intézetben 1987-ben, Joseph Coyle és munkatársai valamint a Szt. Louis-i Washington Egyetemen John Olney csoportja sorra álltak elő különböző elméletekkel a glutamát rendszer elváltozásának a skizofréniában betöltött lehetséges szerepéről. Ha a PCP és a ketamin skizofrénia-szerű tüneteket idéz elő a normális NMDA-receptorok gátlásával, akkor lehetséges, hogy ezek a receptorok nem működnek megfelelően a betegség során. Elhunyt betegek agyszövetének vizsgálatával néhány (de nem mindegyik!) tanulmány talált is némi bizonyítékot a glutamát rendszer elváltozására skizofréniában szenvedők agyában. Genetikai kutatások is megerősíteni látszottak a glutamát-elméletet. Azon gének közül, melyek a legesélyesebbek voltak, hogy kapcsolatba hozhatók skizofréniára való hajlammal, többen is a glutamát jelátvitelt befolyásoló fehérjéket kódoltak. A genetikai vizsgálatoknak a Massachusetts-i Általános Kórházban dolgozó Lars Bertram és munkatársai által elvégzett meta-analizise, amelyet 2008-ban tettek közzé, érdekes módon kimutatta, hogy az NMDA-receptor egyik alegységének változata fokozza a betegség kialakulásának kockázatát.³

A kutatók, különösképpen Javitt és Colye, klinikai vizsgálatokban próbálkoztak az NMDA-receptorok működésének fokozásával. Bár ezekben a kis beteganyagokon végzett, előzetes vizsgálatokban a negatív és kognitív tünetek javulást mutattak, az eredmények nem voltak kellőképpen meggyőzőek ahhoz, hogy a gyógyszergyárak további erőfeszítéseket tegyenek új hatóanyagok kifejlesztésére. Azonban az ezredforduló olyan áttörő eredményt hozott, amely újjáélesztette ezt a kutatási irányt.

A glutamát szinapszis új nézőpontból

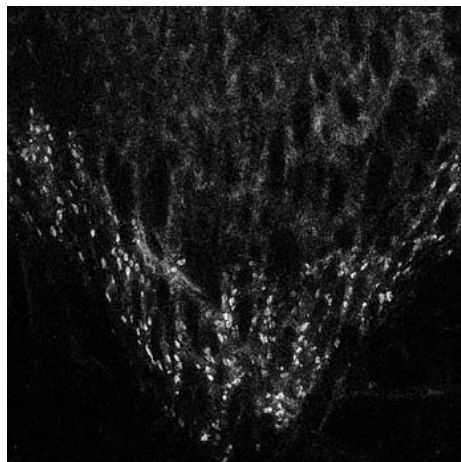
Míg Colye, Javitt és mások azon voltak, hogy közvetlenül az NMDA receptor működését próbálják befolyásolni, a Yale Egyetemen dolgozó Bitá Moghaddam más glutamát receptorok felé fordította figyelmét. Az ún. metabotróp glutamát receptorok (mGluR), nem továbbítanak olyan gyorsan információt, mint az NMDA receptorok teszik, viszont képesek finoman szabályozni a glutamáttal működő szinapszisokat. Az 1999-ben közzétett cikkükben Moghaddam és Barbara Adams kihasználva azt a lehetőséget, hogy az állatokon megfigyelhető negatív és kognitív tünetegyüttes meglepő hasonlóságot mutatott a skizofréniás betegével, a PCP és más NMDA-gátló szerek hatását állatkísérletes modell segítségével vizsgálták.⁴ Amikor olyan szereket adtak a patkányoknak, amelyek csak az mGluR receptorokat aktiválták, kiderült, hogy a PCP által kiváltott kognitív tünetek –pl. a munka-memória károsodása– jelentősen csökkentek. 2005-ben a Yale Egyetemen John Krystal és munkatársai sikeresen megismételték ezt a kísérletet embereken, kimutatva, hogy ugyanaz az mGluR receptoron ható szer egészséges önkénteseken is képes a ketamin kognitív tüneteit ellensúlyozni.

Ezek a tanulmányok előkészítették a terepet Eli Lilly számára, hogy az mGluR-hatóanyagokat skizofrén betegeken is kipróbálják. A Lilly kutatói a 2007-ben a Nature Medicine-ben megjelent tanulmányukban számolnak be oroszországi kettős vak, placebo-kontrolált vizsgálatukról, amelybe közel 200 beteget vontak be. Az alkalmazott kísérleti szer jelentősen nagyobb mértékben csökkentette a pozitív tüneteket, mint a placebo, és így ez lett az első nem-dopamin hatóanyag, amely hatékonynak bizonyult.¹ Arról nem tettek említést, hogy Moghaddam és Krystal állatkísérletes eredményeihez hasonlóan, embereken volt –e hatása a szernek a kognitív tünetekre. A kísérleteket most más beteg-csoporton, a hatóanyag más dózisaival megismétlik. A Lilly-vizsgálat nemcsak azt bizonyítja, hogy a gyógyszer támadáspont kiválasztása helyes volt, hanem magát a megközelítési módot is igazolja. Azt mutatja, hogy ennek a megközelítési módnak a segítségével lehet új, ígéretes hatóanyagokra bukkani, állítja David Lewis, a Pittsburgh-i Egyetem Nyugati Pszichiatriai Intézetéből, aki egyike azoknak a kutatóknak, akik kimutatták a glutamát-rendszernek a betegséggel kapcsolatos elváltozását.

Nem minden serkentő

Egy másik jelentős glutamáttal kapcsolatos munka, melyet 2007-ben közöltek, áttekinthette, hogy milyen eredményeket értek el eddig a skizofrénia kutatásban, de rámutatott a kutatók előtt álló további kihívásokra is. A San Diego-i Kalifornia-i Egyetemen dolgozó Margarita Bahrens, Laura Dugan és munkatársaik a Science című folyóiratban közölték, hogy a glutamát jelátvitel NMDA-receptoron keresztül történő megzavarása egerekben kiváltja a skizofréniával kapcsolatos egyik legjellegzetesebb tünetet, nevezetesen az ingerület átvivő anyagként GABA-t használó, úgy nevezett interneuronok működésének gátlását.²

Ha a glutamát a jang, akkor a GABA a jin. Míg a glutamát a piramis sejtek ingerület átvivő anyaga, melyek a kapcsolódó idegsejtet elektromos aktivitásra serkentik, addig a GABA-t jellegzetesen az idegsejtek egy kisebb csoportja, az interneuronok használják. E sejtek axonjai nem hagyják el a szűkebb környezetüket, és itt a piramis sejtek működését képesek gátolni a GABA kibocsátásával. A kutatók, többek között David Lewis, Francine Benes Massachusetts Állam, Belmont városában lévő McLean Kórházból változásokat találtak a GABA-val kapcsolatba hozható molekulákban skizofrénia esetén, de csak egy kitéüntetett interneuron csoportban. Egy új keletű tanulmány genetikailag módosított egereken szintén talált zavarokat a GABA sejtek működésében skizofréniában. Akira Sawa és munkatársai egy, a skizofréniában érzékeny gén, a „gátolt skizofréniában 1” gén, (angol nevén: „disrupted in schizofrenia 1” DISC1) mutáns formáját ültették egerekbe.⁵ Mikor megvizsgálták az egerek agyát, azt tapasztalták, hogy ugyanazok az interneuronok sérültek a mutáns DISC1 gén hatására, mint skizofréniában. Eredményeiket 2007-ben a Proceedings of the National Academy of Sciences c. újságban közölték.



Margarita Behrens és munkatársai felfedezték, hogy az NMDA-receptorok egyik gátlószerének, a ketaminnak a túlzott használata a skizofréniában tapasztaltnal teljesen hasonló elváltozásokat okoz egér agykérgének ún. prelimbikus területén. A jobboldali ábra a prelimbikus kéreg területén található GABA interneuronokat mutatja, amelyek tartalmazzák a parvalbumin molekulát (világos színű, kerekded foltok), amelynek kifejeződése ezekben az interneuronokban skizofréniában lecsökken. (M.Margarita Behrens, Ph.D/ Kaliforniai Egyetem, San Diego)

Lewis és munkatársai most egy olyan hatóanyagot vizsgálnak, amely képes lehet a GABA interneuronok normális működését helyreállítani skizofréniában szenvedő emberek agyában, és ezzel talán a tünetek enyhülését is lehet érni.

Azonban, Behrens, Dugan és munkatársaik eredménye is nagyon érdekes, miszerint az NMDA-gátló ketamin pont ezt a GABA interneuron csoportot pusztítja. Ez alapján a kutatók úgy gondolják, hogy a skizofréniában a glutamát jelátvitel elégtelensége lehet elsődleges, nem a GABA-é. Tanulmányuk szerint, az összekötő kapocs káros molekulák, ún. szabadgyökök képződése lehet. Ezek az eredmények azonban még megerősítésre szorulnak, így a skizofréniára vonatkoztatott következtetések csak spekulatívak. De 2008-ban Behrens és John Lisman, a Brandeis Egyetemről, további bizonyítékokkal szolgáltattak arra vonatkozólag, hogy a glutamát és a GABA jelátvitel sérülése kapcsolatban van egymással.⁶ Ahogyan a Journal of Neurophysiology-ban írják, képesek voltak közvetlenül elvezetni GABA interneuronok NMDA-receptor gátlószer hatására megváltozott elektromos aktivitását.

A gyógyszerek és a viselkedés összefüggésének vizsgálata

Behrens és munkatársainak munkája, –mondja Coyle– felhívja a figyelmet arra, hogy milyen fontos felderíteni azt a bonyolult kapcsolatrendszert, amelyet a különböző idegsejtek létesítenek egymással az agyban. Az a kutatási stratégia, miszerint adjunk

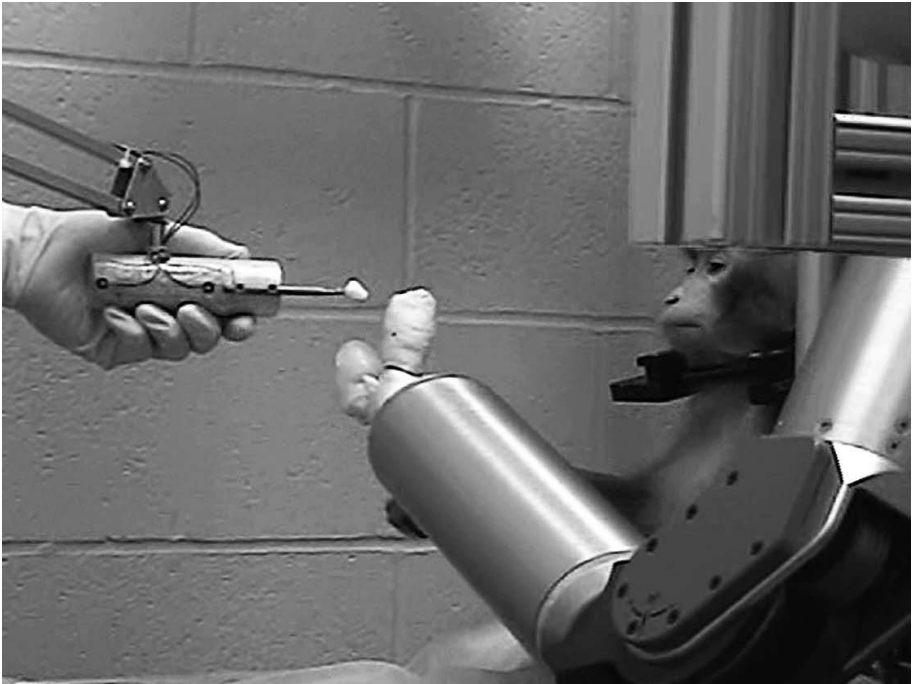
hatóanyagokat kísérleti állatoknak vagy embereknek és figyeljük meg a viselkedésbeli változásokat eredményesnek bizonyult az NMDA-csatorna blokkolók esetében, de nem tárta fel teljes mértékben, hogy pontosan hogyan vezet a szer beadása a viselkedésbeli változáshoz. Jelenleg is folyik a vita a glutamát és a GABA jelátvitel sérülésének egymáshoz viszonyított jelentőségén skizofréniában. A kutatók nem értenek egyet abban, hogy a sérült sejtek közül játszanak fontosabb szerepet a betegség kialakulásában, azok -e, amelyek a magasabb rendű gondolkodásért felelős kérgi területeken találhatóak, vagy azok amelyek a kérgi területeket kötik össze az agy alacsonyabb szintű érző és mozgató központjaival, vagy mindkettő egyformán.

A tudósok most párhuzamosan, különböző irányokból fogják vizsgálni az ideghálózatokat: megvizsgálják a metabotróp glutamát receptorokat (eddig nyolc különböző formájuk ismert), de egyéb glutamát receptorok, és más olyan molekulák működését is vizsgálni akarják, amelyek a szinaptikus glutamát mennyiségének a szabályozásában vesznek részt. Ezen kívül figyelmet fordítanak glutamát jelátvitel fogadó oldalán lévő sejtekre is, főként a GABA tartalmú interneurokra illetve ezek kapcsolatára a glutamátot ürítő piramissejtekkel. Más idegingerület átvivő anyagok, mint a dopamin, acetilkolin, szerotonin, szintén figyelmet kapnak, mivel finoman képesek befolyásolni a glutamát és a GABA sejtek közti kommunikációt. Nyitott kérdés maradt az is, hogy vajon egy bizonyos megközelítés vezet majd ahhoz a szerhez, amely képes lesz hatékonyan gyógyítani a skizofréniát, vagy különböző, más-más ingerület átvivő rendszeren ható anyagok kombinációjával, a tünetegyüttes elemeit külön-külön célozva érhetik el a gyógyító hatást.

GÉPEKET IRÁNYITANAK AZ AGYHULLÁMOK

Tudományos-fantasztikus ötletek utat találnak a klinikai alkalmazások felé

Brenda Patoine



A Pittsburgh-i Egyetemen egy majom saját magát eteti egy robotkar segítségével, amelyet az agyából érkező jelek irányítanak.

(Andrew B. Schwartz, Ph.D./Pittsburgh-i Egyetem)

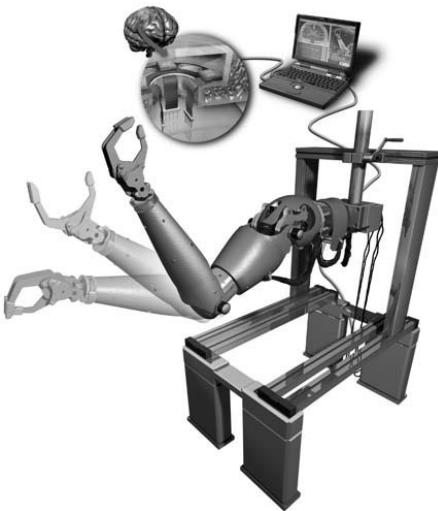
Egy asszony Boston külvárosában az egy évtizeddel korábbi agytörzsi infarktusa miatt megbénulva az e-mailjeit olvassa, a számítógépét csak a gondolataival irányítva. Egy Pittsburgh-i laboratóriumban, egy makákó majom megtanulja, hogyan etesse mályvacukorral egy robotkar, amelynek finom mozgását úgy irányítja a gondolataival, mintha a sajátja lenne. Észak-Karolinában, a kutatók felvették egy 6 kg-os majom gondolatainak jeleit, amelyeket Japánba továbbítanak az internet segítségével, ahol egy 100 kg-os, emberszerű robot járni kezd a jelek hatására. Ez az első ilyen hosszú távú és ilyen jellegű jeltovábbítás.

Gondolat-vezérelt robotok és közvetlenül az agykéreg elektromos jeleinek felvételével irányított számítógép már nem tartoznak szigorúan a tudományos fantasztikum világába, valóra váltak itt és most. Az utóbbi idők előrelépései jelentősen felgyorsították az előrehaladást az „idegi protézis” kutatás fiatal területét. Amint a kutatók az „agy-számítógép kapcsolatok” klinikai alkalmazásának finom részleteit dolgozzák ki, nagyra törő terveik vannak: vissza akarják állítani az idegrendszeri betegség vagy baleset által súlyos idegi sérülést elszenvedett betegek mozgását vagy kommunikációját a külvilággal.

Napjainkig összesen négy beteget láttak el „agy-számítógép eszközzel”, más néven idegi művégtaggal, idegi interfésszel vagy agy-gép interfésszel. Mind a négyen a BrainGate (Agykapu) nevű idegi interfészeket vizsgáló klinikai kísérletben vettek részt.

A rendszert a Brown Egyetem idegtudósa, John P. Donoghue által alapított kis cég, a Cybernetics Inc. fejlesztette ki.

A Massachetts-i Általános Kórház/ Harvard Egyetem Orvosi Karán dolgozó neurológus, Leigh R. Hochberg, a vizsgálatsorozat vezető kutatója augusztusban azt nyilatkozta, hogy jelenleg egy személyt vontak be a vizsgálatokba, egy 54 éves nőt, aki nyaktól lefelé lebénult és képtelen a beszédre egy tizenkét évvel ezelőtti agyi infarktus következtében. A BrainGate interfészt használva, az asszony, kinek nevét nem hoz-



A kutatók bebizonyították, hogy az agyhullámok képesek céltudatosan mozgatni egy robotkart. Az elmélet igazolását szolgáló egyik tanulmányban makákó majmok egy ön-etetési feladatot tanultak meg.

(Andrew B. Schwartz, Ph.D/ Pittsburgh-i Egyetem)

zák nyilvánosságra, megtanulta, hogyan vezéreljen egy számítógép kurzort, amellyel egyszerű feladatokat irányíthat, mint például elektronikus postafiókjának megnyitását, a televízió működtetését vagy a villany felkapcsolását. Szintén sikeresen mozgatót, pusztán akarásával egy elektromos tolokocsit, igaz nem úgy, hogy benne ült.

Hochberg elmondása szerint a csoportja több mint harminc hónapon keresztül dolgozott vele hetente egyszer, alkalmanként nyolc órán keresztül. Már a kísérlet korai szakaszában képes volt a kurzor „viszonylag pontos, gyors” irányítására. A legfrissebb eredményeket a Society for Neuroscience 2008-as konferenciáján mutatták be novemberben. „Vannak olyan dolgok, amelyeket csak a beteg visszajelzéseiből érthetünk meg.” – mondta Hochberg. „Rengeteget tanulunk Tőle.”

A három másik beteg közül, akik részt vettek a BrainGate kísérletben, kettejükről egy év elteltével eltávolították a berendezést, – ami szintén a kísérletsorozatnak. Mindkét betegnél mind a négy végtag lebénult egy, a gerincvelő nyaki szintjén történt sérülés miatt. A negyedik beteg laterális amiotrófiás szklerózisban szenvedett (ALS), és tíz hónappal a kísérlet kezdete után elhunyt, a lélegeztető gép meghibásodása, nem az agyba beültetett szerkezet miatt – mondta Hochberg.

Az elmélet igazolása

A súlyos rokkantságban szenvedő betegeken végzett vizsgálatok, igazolták az elméletet, miszerint az idegi interfészek működőképesek lehetnek, még olyan betegek esetén is, akik évek hosszú sorára teljes mozdulatlanságra kényszerültek. De a BrainGate interfész, bár mind között a legmesszebb jutott a klinikai kipróbálás terén, még távol áll az ideálistól. Még a fő fejlesztője, Donoghue, is elismeri, hogy a szerkezet jelenlegi formájában kényelmetlen, ormótlan és nem praktikus, –főként a rengeteg felszerelés miatt, amely az idegi jel megfejtéséhez és parancssá alakításához szükséges, nem beszélve a beteg fejéhez rögzített rengeteg kábelről, amelyek az interfészt a berendezéshez kapcsolják. Mégis, mindent egybevéve figyelemre méltó példája annak, hogy mi lehetséges.

„Fontos észben tartanunk, hogy ezek az emberek egyébként bezártságra, inaktivitásra lennének kárthatva.” – mondta William Heetderks, a Nemzeti Egészségügyi Intézet (National Institute of Health) kutatója, aki évekig vezette a szövetségi kormány idegi protézis kutatási programját. „Hosszú éveken át az idegsejteket, melyek jeleit eddig elvezették, a legtöbb esetben nem használták arra, hogy mozgást irányítsanak velük. Ha ebből a szemszögből nézzük, csoda, hogy ezek a berendezések egyáltalán működnek.”

Egy 25 éves, minden végtagjára lebénult fiatalemberen végzett kísérletek hozták meg az első eredményeket a BrainGate programnak. A férfiről időközben már levették a berendezést. Az eredményekről szóló tanulmányt először a 2004 ben az idegtudományi konferencián hozták nyilvánosságra, majd a Nature-ben publikálták.¹ Amikor az első eredmények nyilvánosságra hozták, az emberek megütköztek az emberi agyba való

elektrod beültetés gondolatán és megkérdőjelezte, hogy a technológiát kellőképpen kivizsgálták -e kísérleti állatokon, mielőtt az emberen végzett kísérleteket megkezdték. Ezek az aggályok továbbra is fennállnak.

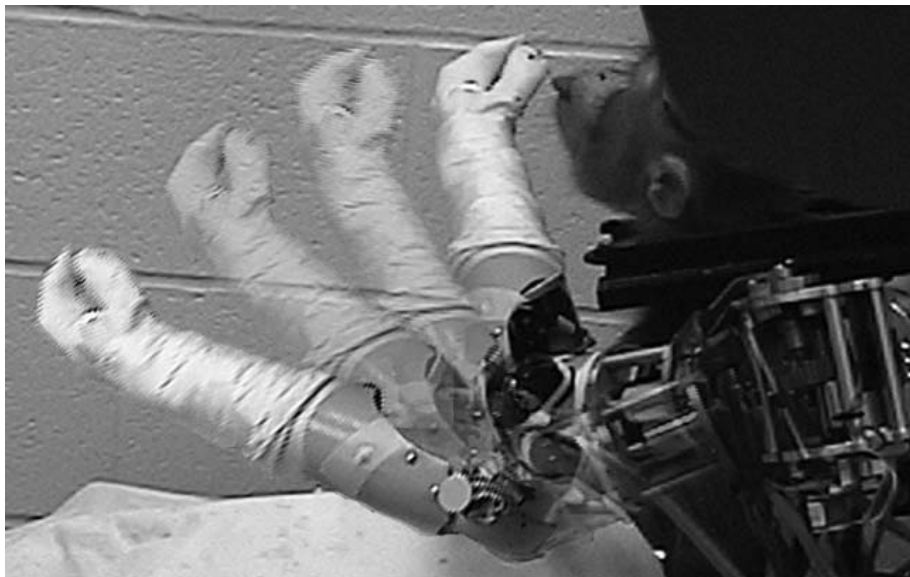
„Mindig is téma lesz, hogy mikor jön el az emberi kísérletek ideje,” –mondta ekkor Heetderks. „Ha addig várnánk, amíg mindenki egyetért azzal, hogy eljött az idő, sokáig kéne várni. Véleményem szerint az előzetes eredmények meggyőzően mutatták, hogy érdemes megpróbálni elektrodokat ültetni az emberi agyba, mert eléggé biztonságos, és igen jó eséllyel működni is fog. Az FDA-t (Food and Drug Administration, amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer Engedélyezési Hivatal) egyértelműen sikerült meggyőzni.” –tessi hozzá, hiszen zöld utat adott a programnak.

A majom gondolja, a majom megteszi

Míg a BrainGate további betegeket von be a kísérletsorozatba, más, a szakterület élvonalában lévő kutatók, annak bemutatásán dolgoznak, hogy milyen, még bonyolultabb felhasználási lehetőségei lehetnek az idegi implantátumoknak főemlősökben. Az egyik legfrissebb tanulmányt a Nature-ben elektronikus formában közölték 2008 májusában a Pittsburgh-i Egyetem kutatói, Andrew B. Schwarz, a terület egyik úttörőjének laboratóriumából. Ahogy a New York Times fogalmazott, „az eddigi legmeglepőbb bemutatása az agy-gép interfész technológiának.” Schwarz csoportja két majmot tanított be hogy egy fejlett emberszabású, vállal, könyökkel és karmosvégű kézként szolgáló fogóalkalmatossággal ellátott robotkart irányítsanak.³

A kutatók a majmok elsődleges mozgató agykérgébe ültettek olyan rács-elektrodákat, amilyeneket a BrainGate kísérletekben is használtak. Az elektrodák a mozgató kéreg körülbelül száz idegsejtének jeleit veszik. Ezt követően megtanították a majmokat, hogy olyan agyi működési mintázatokat hozzanak létre, amelyek képesek három dimenzióban mozgatni a robotkart. A majmok saját karjait finoman rögzítették, a berendezést pedig a válluk közelében helyezték el. Az állatok alig néhány nap alatt megtanulták, hogyan kell a kart finoman és természetesen kinyújtani egy darab gyümölcsért vagy mályvacukorért, majd kinyitni a fogórészt, leszedni a finomságot a pecekről, a szájuk felé irányítani a kart, végül kinyitni a kezét, hogy hozzájussanak a jutalomhoz. Még ennél is figyelemre méltóbb módon, a majmok megtanulták a körülményekhez igazítani a robotkar mozgását; például, ha a mályvacukor odaragadt a fogókészhez, vagy ha a kutatók áthelyezték a jutalomfalatokat.

A Nature-ben megjelent közleményt kísérő vezércikkben John F. Kalaska, a Montreal-i Egyetem neurofiziológusa a munkát így méltatta, „[az agy-gép interfész] technológia alkalmazásának első olyan bemutatása, ahol a kísérleti alany a berendezést egy gyakorlati viselkedésforma, a táplálkozás végrehajtására használja.” –hozzátette továbbá, „ez képviseli a jelenlegi legkorszerűbb idegi protézis alapú irányító szerkezetet.”⁴



A majom önmagát táplálja egy három-dimenziós agy-kontroll feladat során. Ebben a kísérletben a majom a kar végpontjának sebességét szabályozza. Egy másik kísérletben, a majom képes volt a kar fogórészének nyitását és zárását irányítani.

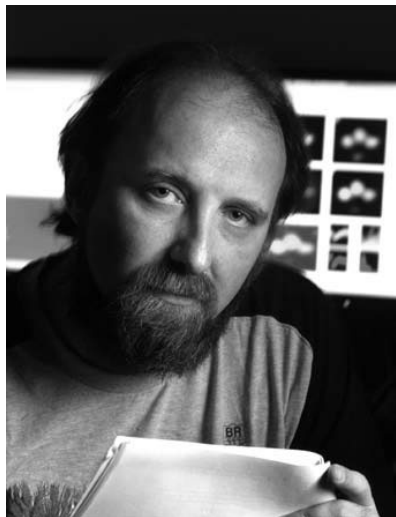
(Andrew B. Schwartz, Ph.D/Pittsburgh-i Egyetem)

„Való-világ” bemutató

Schwarz számára a tanulmány jelentősége elsődlegesen abban áll, hogy „az állat a való világban cselekszik. Mostanáig csak arra voltak példák, hogy a kísérleti alanyok egy kurzort mozgattak a számítógép képernyőjén. A mi kutatásunk igazolja, hogy mindez nemcsak két, hanem három dimenzióban is működik.” (A három dimenziós mozgás lehetővé tenné a beteg számára, hogy sokkal nagyobb eséllyel legyen képes a mindennapi életben szükséges alapfeladatok, mint például az evés, kivitelezésére.)

A legújabb vizsgálatok olyan korábbi majom-kísérletek eredményei épülnek, mint például a Duke Egyetemen dolgozó Miguel Nicolelis 2003-as cikke. Ebben a vizsgálat sorozatban arra sikerült megtanítani majmokat, hogy az agyuk által kiadott parancsokkal irányítsák egy test nélküli, kezdetleges robotkar mozgását. Ez volt az első tanulmány, amely arról számolt be, hogy egy főemlős akaratlagos mozgását az idegi protézisen keresztül egy robotkar végezte el.⁵

Egy másik, még teljességében nem közölt tanulmány, melyről a New York Times írt 2008 januárjában, szintén Nicolelis csoportjának munkája. Elsőként ezúttal azt mutatták be, hogy a majom agyának jelei egy, a Föld túloldalán lévő robot járását irányítják.⁶ A kutatók felvették a majom idegi jeleit, miközben az egy futópadon járt, a jeleket átalakították és továbbították Japánba, ahol egy fejlett, az emberi járást utánzó robotba



A Duke Egyetemen, Miguel Nicolelis és munkatársai majmokat tanítottak meg arra, hogy gondolatokkal a világ másik felén lévő robot mozgását irányítsák. A gyakorlás során a kutatók elérték, hogy a majmok bizonyos idegsejtjei saját mozgásnak fogadják el a robotét.

(Miguel Nicolelis, M.D., Ph.D./ Duke Egyetem)

táplálták azokat. Amikor a majom járt, járt a robot is. A majom pedig láthatta a robot mozgását egy nagy képernyőn, lehetővé téve, hogy visszajelzést kapjon a történetekről. A robot mozgása pontosan követte a majomét. Körülbelül egy óra elteltével a kutatók megállították a futópadot, de a robot mégis folytatta a járását. Úgy tűnik, hogy a majom bizonyos idegsejtjei a majom „saját mozgásának” fogadták el a robotét, és a további jutalomfalatok reményében, a majom megtanulta, hogyan tartsa mozgásban a robotot.

Fantasztikusnak tűnhet, ám az ilyen kísérletek háttérében álló elképzelés meglehetősen egyszerű: rögzítsd a megfelelő idegsejtek elektromos jeleit, alakítsd át ezeket a megfelelő matematikai algoritmusok segítségével, hogy külső szerkezetekbe táplálhasd, legyen az számítógép kurzor, művégtag vagy toló kocsi. A valóságban, természetesen, korántsem ilyen egyszerű átültetni az elméletet a gyakorlatba. Kutatók kis, de egyre növekvő számú csoportjának az összehangolt erőfeszítéseire volt szükség, hogy az idegi protézis technológiáját a légből kapott ötlettől az itt és most valóság szintjéig juttassák.

Az NIH idegi implantátum programja, most a negyvenedik évében tart és a kezdetektől fogva támogatta a kibontakozó kutatási irányzat jónéhány, jelenleg vezető laboratóriumát. A program egy részének célja pontosan az volt, ami ma megvalósult: agykérgi idegi jelek segítségével irányítani egy külső eszközt.

„Amikor elkezdtük az egészet, feltettük magunknak a kérdést, mi lenne a minimális bizonyíték arra, hogy megcsinálható,” – mondta Heetderks. „Úgy véltük, kezdetnek jó lesz egy egydimenziós irányítás. A Schwarz kutatócsoport legújabb eredménye „sokkal elegánsabb bizonyíték, mint valaha is gondoltuk volna,” – mondta Heetderks a három dimenziósra kiterjesztett irányításról, amely természetes, gördülékeny mozgást tesz lehetővé.

Az alapkutatás lefekteti az alapokat

A legújabb előrelépések az alapkutatás évtizedek során felhalmozott azon eredményein alapszanak, amelyekkel a mozgató agykéreg működését próbálták megérteni. Ez az a területe az agykéregnek, ahonnan azok a mozgási parancsok indulnak, amely koordinálja a mozgás irányát és sebességét meghatározó idegejt populációk együttműködését. A 1970-es évek elején, Eberhard Fetz, aki jelenleg a Seattle-i Washington Egyetemen dolgozik, munkatársaival megtanította a majmokat, hogy agykérgi aktivitásuk fokozásával és csökkentésével, hasonlóan egy rádió hangológombjához, mozgassanak egy eszközt. Hochberg szerint, ezek az eredmények „meghatározó jelentőségűek”, mivel kiinduló pontul szolgálnak a mai idegi implantátumok készítéséhez. Ezek mellett, a 80-as években Schwarz és tanítómestere, jelenleg a Minnesota-i Egyetemen dolgozó kognitív idegtudós, Apostolos Georgopoulos, megmutatták, hogy a külső szerkezetek „jó három dimenziós irányítását” el lehet érni a mozgató kéreg mindössze ötven-hatvan idegsejtje által gerjesztett elektromos jelek rögzítésével –mondta Heetderks.

Főként az alapkutatás ilyen eredményeinek köszönhetően, –Heetderks szerint– „Soha nem volt kérdés, hogy az ilyen agy-gép interfész elviekben lehetséges lenne.” Sokkal inkább az volt a kérdés, hogy „mennyi információt kell kinyerni az agyból, hogy pontosan kivitelezett mozgásokat hozhassunk létre?”

A belsőfül protézisnek a 60-as években való megjelenésével, amelyeket ma már több, mint 100000 halláskárosult használ, bebizonyosodott, hogy a szenzoros működéseket befolyásolni lehet az idegsejtek viszonylag kis csoportján keresztül is. A készülék egy apró külső fejből áll, amely tartalmazza a processzort. Ez érzékeli, digitális jellel alakítja és továbbítja a hanghullámokat a belső fülben a koponyához rögzített implantátumhoz. A jelek elektródákat aktiválnak a csigán belül. A csiga a fülben elhelyezkedő hallószerv, melyben ezúttal a működésképtelen hang-érzősejteket, az ún. szőrsejteket helyettesítik az elektródák. Az elektródák ebben az esetben a szőrsejtek helyett ingerlik az idegsejteket, amelyek a hang jeleket az agyhoz továbbítják.

Nehéz lenne túlbecsülni a belsőfül implantátum jelentőségét az idegi implantátumok sorában.” –mondta Heetderks, rámutatva, hogy a belsőfül protézisek korai változatai csak négy stimuláló elektródát használtak, a legújabbak pedig körülbelül húszat. „Harminc évvel ezelőtt azt mondtam volna, hogy nem fog működni, hogyan is tudnánk a hangok gazdagságát leképezni néhány ingerlő elektródával?”

„Az a tény, hogy ez sikerült, fényesen bizonyítja, hogy az agy rendkívüli módon, képes értelmezni kusza információkat is,” –tette hozzá Heerdeckes. „Ez a kételkedőket is meggyőzte.”

Szembenézni a kihívásokkal

Bár az idegi protézisek kutatása egyre előbbre halad, számos kulcsfontosságú kihívással kell még szembenézni. Különösképpen, az idegi jelek rögzítését végző beültetett elektródák hosszú távú megbízhatóságának a javítását tartják fontosnak a szakértők.

A BrainGate kísérlet jelenlegi alanyának majdnem három éve van már egy helyben a beültetett elektródája, és bár mindvégig működött, a kutatók érthetetlen hullámlászt tapasztaltak a jelek spektrumában, mondja Hochberg. Szintén foglalkoztatja a kutatókat az immunrendszer „idegen-test válasza” a krónikusan beültetett elektródákkal szemben. „Kétségtelen, hogy javítanunk kell a jelek rögzítésének stabilitásán, vagy az alkalmazott anyagok, vagy a beültetési technikák megváltoztatásával.”

A Kaliforniai Technológiai Intézet neurobiológusa, Richard A. Andersen, az idegi protézisek jel-felfogó rendszereinek optimalizását végző szakértő, nem gondolja, hogy ahogy ő nevezi, „a jelek rögzítésének időbeli kiterjesztése” lenne az akadálya a további fejlődésnek. Ha at elektródák jól vannak elkészítve és hosszú élettidejük, akkor évekig működhetnek folyamatosan.” –mondja.

A kutatók abban is reménykednek, hogy az idegi protézisek egyre inkább emberi használatra is alkalmasak lesznek. A drótnélküli interfészek kifejlesztése mindenképp szükséges ahhoz, hogy elhagyható legyen az a kábelköteg, ami a protézistől a dekódoló berendezésig fut. Ebben az a nehézség, –mondja Andersen, hogy a protézist beépített áramforrással kell készíteni, amely viszont eléggé alacsony energiájú kell legyen ahhoz, hogy ne melegítse túl az agyszövetet, hiszen ez komoly károsodással járna. Számos kutatócsoport dolgozik azon, hogy valahogyan kiküszöbölje ezen a problémákat és kifejlesszen egy olyan elektródát, amely beültethető, de elektronikával, áramforrással és nagyfelbontású jel-feldolgozó rendszerrel egyaránt rendelkezik. A Brown Egyetemen dolgozó Donoghue-csoport, például, olyan teljesen beültethető mozgó idegi protézisen dolgozik („mikrorendszer-egy-chipen”), amelybe beépítenek egy ultra-alacsony energia felhasználású microelektronikai hálózatot a hozzá tartozó processzorokkal együtt. A fény-kábel technológia is előtérbe került, mivel egyszerre használható áramforrásként és hatékony jeltovábbítóként is.

A tudósok továbbra is vitatkoznak azon, hogy milyen idegi jel rögzítése vezet a legjobb eredményre. A BrainGate és a Schwarz és Nicoletis által használt rendszer a jelenlegi legfejlettebb állapotában a motoros agykéreg neuronjainak egy bizonyos csoportját célozza. Ez a neuroncsoport vonzó célpont, mivel alapvetési eredmények egész sora bizonyítja ezeknek az agykérgi sejteknek a precíz működését. Más neuroncsoportok aktivitásának felhasználása is hozhat jó eredményeket. Andersen csoportja például a fali lebeny egyik területére összpontosított, amely a kinyúló mozgásban játszik szerepet.

A fali lebeny ezen területén lévő idegsejtekből elvezetett aktivitás a mozgások irányultságával kapcsolatos magasabb-rendű jelet biztosít a motoros aktivitásnak a motoros parancs kiadását közvetlenül megelőző szintjéről. Andersen szerint, ha sikerülne ezt a jelet elvezetni az agyból, akkor más kognitív működéssel összefüggő idegi aktivitás elvezetése is lehetővé válna, ami végső soron új lehetőségeket nyitna meg az idegi protézisek használói számára, messze túlmutatva a motoros működéseken. Például, rögzíthetnék a beszédközpontból érkező jeleket, és ezzel segíthetnék a megbénult, beszédképtelen betegek kommunikációját. A távoli jövőben pedig, az elektródák az agy különböző területeiről is vehetnek majd jeleket, amellyel szinte minden kognitív feladat kivitelezése lehetővé válna.

A nyilvánvaló nehézségek ellenére, a területen dolgozó kutatók optimisták. „Nem látok semmilyen elháríthatatlan akadályt a terület fejlesztésében.” –mondta Andersen.

Schwartz is egyetért ezzel. „A legtöbb nehézség, ami még hátráltat bennünket nem eget rengető, hanem teljesen hétköznapi probléma. Nincs semmi olyan, amit összefogva ne tudnánk megoldani.” Pontosan erre az összefogásra gondolt a Fejlett Védelmi Kutatási Projektek Ügynöksége (Defense Advanced Research Projects Agency, DARPA), amikor meghirdette a “Protézisek Forradalmasítása” kezdeményezést. Hat éven át, közel 50 millió dolláros évi költségvetéssel, a hadsereg által támogatott program több kutatóhelyet fog össze, azzal a céllal, hogy olyan idegi irányítású műkezet állítson elő, amely olyan finom mozgás-szabályozást tesz lehetővé a használójának, hogy az akár képes legyen befűzni a cénát a tűbe, vagy zongorázni. A DARPA azt reméli, hogy 2009-ben elkezdődhet az agy-kar-protézis klinikai kipróbálása.

AZ ELHÍZÁS PROBLÉMÁJA

Amikor a hormonjaink becsapnak bennünket

Scott Edwards



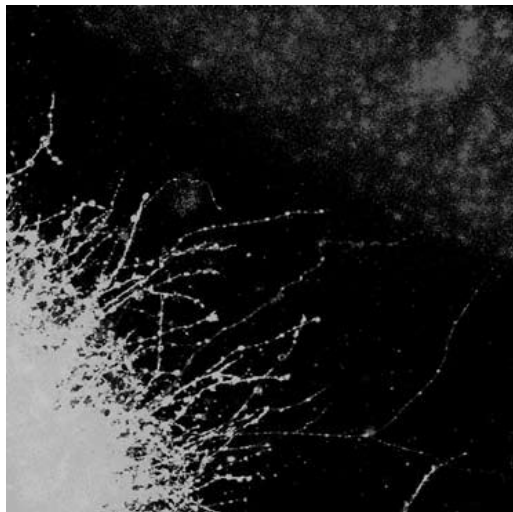
*A Columbia Egyetem Program for Imaging and Cognitive Science laboratórium dolgozói egy az elhízással kapcsolatos kísérletet végeznek el a képkötő berendezésben.
(Joy Hirsch, Ph.D/ Columbia Egyetem)*

Az elmúlt két évtized kutatásai felhívták a közvélemény figyelmét az agy szerepére az elfogyasztott táplálék mennyiségének szabályozásában. De a mai felfogásunk az étvágyról és az étkezésről már sokkal korábban kialakult. Még az 1950-es években Jean Meyer, táplálkozási szakértő rájött, hogy a vér cukortartalma szabályozza az éhségérzetet. Ezután Meyer az elhízást kezdte tanulmányozni, amit civilizációs betegségnek nevezett és ő hozta először kapcsolatba a túlsúlyt bizonyos, a vérben lévő anyagokkal és agyterületekkel.

Azóta az idegtudósok folytatják Meyer küzdelmét. 2008-ban olyan eredményekről számoltak be, amelyek a tucatszervi étvágy-szabályozó hormon közül két igen fontos, a ghrelin és a leptin, szerepének jobb megértéséhez vezettek. Azt is felderítették, hogyan befolyásolja a fogyókúrás szerek egy népszerű csoportja az idegi hálózatok működését, és egy lehetséges kapcsolatot találtak az elhízás, a cukorbetegség és az Alzheimer-kór között.

Az étvágy alapjai

Az amerikai Betegség-ellenőrzési és Megelőzési Központ (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) határozza meg, kiket kell „elhízott”-nak és „túlsúlyos”-nak neveznünk. Olyan testsúly határértékek ezek, amelyek felette vannak az adott testmagasságnak megfelelő, általánosan elfogadott egészséges testsúly. A test-súly index (body-mass index), vagy BMI, a test zsírtartását méri az illető testmagasságának és súlyának függvényében. Az orvosok a 25-29 közötti BMI értékkel rendelkezőket túlsúlyosnak, a 30 feletti értékkel rendelkezőket elhízottnak tartják.



Egy tanulmányban, amely a különböző agyterületek közti idegi kapcsolatokat vizsgálta, kimutatták, hogy az arcuatus magnak a táplálkozás szabályozásához köthető idegsejtjei (balra lent) axonjaikat a paraventricularis mag (jobbra fent) felé küldik.

(Sebastian Bouret, Ph.D./ Dél-Kaliforniai Egyetem)

Meyer munkái derítettek fényt arra, hogy az agyban a hipotalamuszt az étvágy szabályozó központja. A hipotalamusz azonban számos más testi működést is befolyásol, mint például a testhőmérsékletet, vérnyomást, testnedv és ionegyensúlyt. A hipotalamusz egy sejtcsoportja az ún. arcuatus mag szabályozza az elfogyasztott táplálék mennyiségét, annak függvényében, hogy a test mennyire van tápanyagokkal ellátva. Erről az emésztőrendszerből és a zsírszövetből érkező jelek által értesül. Az arcuatus magban két meghatározott idegi hálózat serkenti vagy gátolja az éhségérzetet, szabályozva a szervezet tápanyag ellátottságát, miközben segít fenntartani a testsúlyt.

A hipotalamusz mellett, az agyi, ún. limbikus rendszer elemei és a jutalmazó központok is rendelkeznek információval az étkezési preferenciáinkról, amelyek főként az ízérzet és szaglás segítségével az életünk során alakultak ki. Az érzékszerveink az étellel kapcsolatos jeleket az agyba továbbítják, ahol ennek hatására a motivációban és jutalmazásban fontos szerepet játszó dopamin ürül. Inkább az elvárásaink, amit bizonyos illatokhoz, vagy ízekhez társítunk, sem mint maga az étel váltja ki a dopamin felszabadítását. Így az evés valójában az agyunkban kezdődik, még mielőtt ennivaló kerülne a szánkba.

Számos tényező járul hozzá az egész világra kiterjedő járványszerű elhízáshoz. Egyre több ember szembesül azzal, hogy képtelen megállni, hogy többet egyék, mint ami egészséges. Bár közülük sokan tudják, hogy minden elfogyasztott étel hizlal, mégis képtelenek nemet mondani a vacsoraasztalnál. A számtalan diétára és testsúly csökkentő szerekre fordított idő és pénz ellenére, sokak csak azért veszítenek a súlyukból, hogy aztán visszahízhassák.

A leptin és a ghrelin: Két új játékos a küzdőtéren

A 70-es és 80-as években az étvágy szabályozásával foglalkozó kutatások főként két ingerület-átvivő anyagra összpontosítottak, a noradrenalinra és a szerotoninra. Mindkettő jelátvivő molekula. Az orvosok amfetaminokat írtak fel, hogy serkentsék a noradrenalin ürülését, és így csökkentsék az éhségérzetet, vagy éppen a szerotonin rendszert célozták meg, ami a hipotalamikus éhségközpontokra képes hatni. Azonban, két fontos hormon felfedezése a 90-es években a táplálkozás szabályozásának mélyebb megértéséhez vezetett, és segített feltárni az okokat és mechanizmusokat, hogyan alakul ki az elhízás, ha valami elromlik a rendszerben.

1994-ben a Rockefeller Egyetemen dolgozó kutatók, Jeffrey Friedman vezetésével közzé tettek egy meghatározó jelentőségű tanulmányt a Nature-ben, amelyben leírtak egy új hormont. A görög „vékony” szó alapján leptinnek nevezték el, és azt is azonosították, hogy a hormon az ob „obese”, „elhízott” nevű gén terméke.¹ A leptint a zsírsejtek termelik, szerepet játszik a táplálék bevitel szabályozásában és az energia háztartásban (mennyi kalóriát égetünk el). Friedman kimutatta, hogy az ob gén hiányos egér nem termel leptint és rendkívüli módon elhízik. Ha normális vagy ob-hiányos egereknek szintetikus leptint adtak, aktívabbak lettek és csökkent a testsúlyuk.

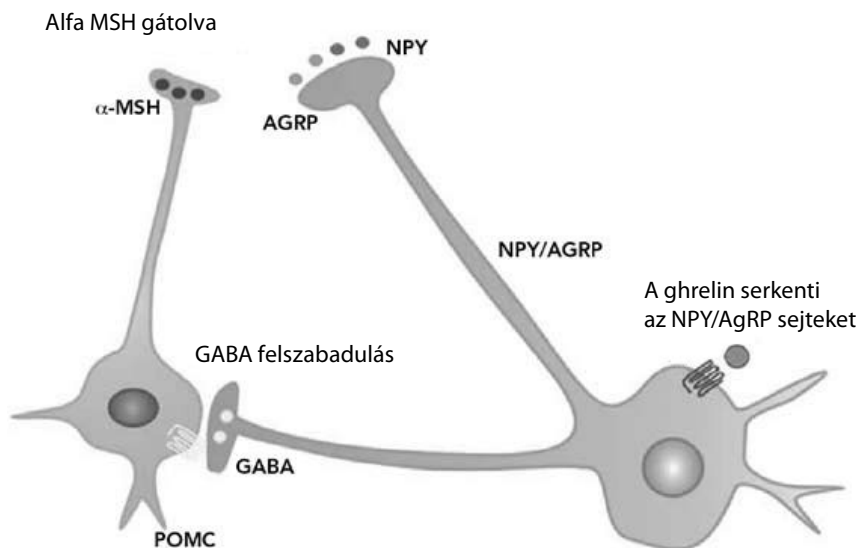
A leptin magas szintje az idegsejteken hatva, teltség érzetet okoz, míg alacsony koncentrációja éhségérzetet vált ki. Friedman azt is kimutatta, hogy azok az emberek, akiknél hiányzott az ob gén, rengeteget ettek mégsem érezték teltséget, és nagyon elhíztak.

Öt évvel Friedman felfedezése után, japán kutatók egy másik hormont azonosítottak, a ghrelint, melyet „éhség hormonnak” neveztek el. A ghrelint a gyomor termeli és értesíti az agyat, ha eljött az evés ideje. A ghrelin mennyisége megnő étkezés előtt és lecsökken étkezés után.²

Ez a két hormon játszotta a főszerepet 2008-ban a túlsúlyos, illetve elhízott emberek végzett, a táplálék felvétel szabályozásának megértésére irányuló kutatásokban.

2007-ben a Harvard Orvosi Karán kifejlesztették az elhízás úgy nevezett „jobb agyféltekés elméletét”. A jobb agyfélteke prefrontális lebenye (PFC) kulcsfontosságú szerepet tölt be a táplálékbevitel tudatos szabályozásában; segítségével képesek vagyunk eldönteni, hogy mit együnk. A PFC számos olyan viselkedés szabályozásában részt vesz, amelyek elválasztanak minket az állatvilág többi fajtától.

A Harvard kutatói azt állítják, hogy az étvágy szabályozásához szükséges bizonyos mértékű aktivitás a jobb PFC-ben. Noha az elhízott emberekben a PFC nem sérült, az agyi aktivitás lecsökken ezen a területen. Ezen kívül a jobb PFC létfontosságú a kutatók által „erkölcsi gondolkodásnak” nevezett folyamathoz, amely során értékeket rendelünk



Az arcuatus magban a kémiai hírvívő molekula, az „éhség hormon”-ként ismert ghrelin, bizonyos idegsejtípusokat (NPY és AgRP felirattal jelölve az ábrán) serkenti. Ezek az idegsejtek aztán a GABA, gátló ingerület átvivő anyag felszabadításával gátolják az alfa-MSH nevű molekula kibocsátását, és ezzel csökkentik az étvágyat. A ghrelin fokozza az étvágyat, mivel hatására AgRP ürül az idegsejtekből, amely megakadályozza, hogy az alfa-MSH aktiválja receptorát. (Diabesity/ www.diabesity.eu)

a különböző dolgokhoz, így az ételekhez is, és amely alapján döntést hozunk, arról, hogy mit eszünk. A PFC működésének zavara, –mondják a Harvard kutatói, téves következtésekre vezethet az ételek kiválasztása során, ami hozzájárulhat az elhízáshoz.

Egyre több kutatási adat azt az elméletet támasztja alá, hogy gyakran nem akaratlagos folyamatokon keresztül vezet az út az elhízáshoz. Sok tudós szerint az egyre szélesedő derékbőséget okozó tényezők közül az egyik a függőség lehet. Jelenleg is folyó kutatások az elmélet háttérében álló pszichológiai és biológiai összefüggéseket vizsgálják. Ezek közül néhány tanulmány a dopaminra összpontosít, amely az agy jutalmazó folyamataiban vesz részt. 2001-ben a Brookhaven Nemzeti Laboratórium kutatói kimutatták, hogy az elhízott embereknek kevesebb dopamin receptoruk van, mint a testsúly problémákkal nem küzdőknek. Ez arra utal, hogy a túlsúlyos emberek többek között azért is esznek többet, hogy fofozódjon az élvezeti központjaikban a dopamin felszabadula, pontosan úgy, ahogy a drog-függő próbálja ezt a drogokkal elérni.³ Mások viszont azt gondolják, hogy a rossz étkezési szokások, a mozgáshiány és a genetikai örökség fontosabb tényezők a túlzott táplálékfogyasztásnál, mint a fizikai-, vagy lelki függőség.

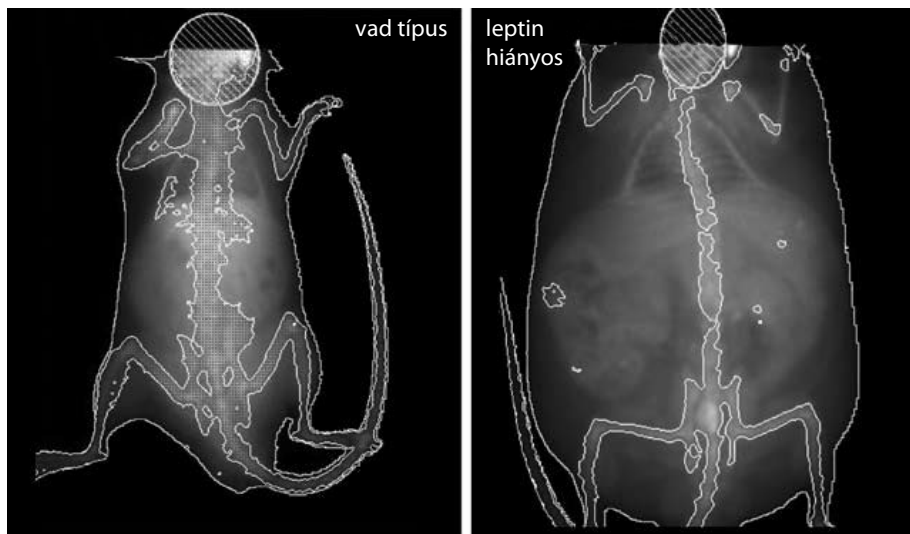
2008-ban, az Eli Lilly és a Texasi Egyetem Dél-Nyugati Orvosi Központjának kutatói egymástól függetlenül felfedeztek egy enzimet, amely az éhség hormon ghrelin molekulához egy zsírsavat köt.4,5 Enélkül a zsírsav nélkül a ghrelin hatástalan lenne. Az enzimet GOAT-nak, ghrelin-O-acil-transzferáznak nevezték el. Az enzim felfedezése lehet az első lépés az elhízás elleni gyógyszerek kifejlesztésében.

Amióta csak felfedezték a ghrelint, a kutatók folyamatosan keresték a lehetőségeket, amelyekkel befolyásolni lehet az éhségért felelős hormon termelődését. A GOAT felfedezésével a kutatók most olyan anyagokat vizsgálnak, amelyek megakadályozzák, hogy az enzim a ghrelinhez kötődjön. Az egyik ígéretes lehetőség, olyan antitestek használata, amelyek megkötik az enzimet, és ezzel hatástalanítják a ghrelint és annak jelátviteli útvonalaait az agyban.

Elhízásra ítélve?

2008 februárjában a Dél-Kaliforniai Egyetem kutatói kimutatták, hogy már a születéskor eldőlhet az agyban, hogy valaki hajlamos lesz-e az elhízásra.⁶ A kutatók külön tenyésztettek hízásra hajlamos patkányokat és úgy találták, hogy a táplálkozás szabályozásában résztvevő agyterületeik eltérnek a normálistól. A kövér patkányok arcuatus magja rendellenes volt, csökkent érzékenységet mutatott az éhség-elynomó hormonnra, a leptinre. Ezek a rendelleneségek már igen korán, az alig egyhetes patkányokon megmutatkoztak.

Sebastien Bouret irányításával az USC kutatói felfedezték, hogy a hízásra hajlamos patkányok arcuatus magjából kevesebb idegi összeköttetés indult, és ez a probléma felnőtt korukig fennmaradt. Ezek a kapcsolatok szükségesek lennének ahhoz, hogy a leptin jele az arcuatus magból más hipotalamikus területekre is eljusson. Bouret csoportja szerint az étvágy és elhízás valószínűsége beépül az agyba a fejlődés során, és a fo-



Csontsűrűség mérő képalkotó eljárás segítségével készült fotókon egy vad típusú (bal oldali kép) és egy leptin hiányos (jobb oldali kép) egér látható. A leptin hiánya a zsírszövet mennyiségének növekedésével jár.

(Sebastien Bouret, Ph.D./ Dél-Kaliforniai Egyetem)

lyamatot nem lehet visszafordítani. A kutatók most azzal foglalkoznak, hogyan lehetne ezt a rendellenességet a fejlődés korai, kritikus szakaszában kezelni, és az idegi összeköttetéseket úgy módosítani, hogy a leptin jeleket megfelelően feldolgozhassa az agy.

Olyan kezeléseket kezdtek kifejleszteni, amelyekkel megakadályozhatják, hogy a gyerekek a túlsúlyt felnőtt korukig megtartsák. A Massachusetts Technológiai Intézet (MIT) kutatói azonban azt találták, hogy az elhízás elleni készítmények, amelyek az étvágyat csökkentik az úgy nevezett kannabinoid receptoron keresztül, kihatnak a gyermek agyi összeköttetéseinek kialakulására is.⁷ Az agyban termelődő kannabinoid szerkezetileg hasonló a tetrahidro-kannabinolhoz, a marihuana hatóanyagához, amely ismert étvágyfokozó.

A rimonabant egyike az elhízás elleni gyógyszereknek, Acomplia néven a Sanofi-Aventis dobta piacra. Európában már engedélyezték és az amerikai Élelmiszer és Gyógyszerügyi Hatóság (Food and Drug Administration, FDA) engedélyére vár, hogy az Egyesült Államokban is felírható legyen.

Az MIT kutatói az idegsejtek ún. plaszticitását (a tapasztalat függvényében a változásra való képességét) vizsgálták egy, már jól bevált kísérleti modellben. Az egerek egyik szemét nem sokkal születésük után időlegesen lefedték, ezzel a letakart szemből érkező információt hordozó szinapszisok száma csökkenni kezdett az agykéregben. Már egy napi egyoldali látáskiesés is a szinapszisok eltolódását eredményezte a másik, működő szem felé. Ha kannabinoid receptor blokkolót injektáltak az egerekbe, az megakadályozta a szinapszisok eltolódását, arra utalva, hogy a kannabinoidok kulcs-

fontosságú szerepet játszanak a szinapszisok korai fejlődésében. A kannabinoidok gátlása, mint ahogy azt az Acomplia teszi, hátráltathatja ezt a folyamatot, és így gátolja az idegi kapcsolatok normális kifejlődését a gyermekekben.

A kutatók további óvatosságra is intenek, mivel a gyermekkori agyfejlődési rendellenességeken kívül pszichiátriai problémák –beleértve a depressziót, öngyilkos gondolatokat– is köthetőek a kannabinoid antagonisták alkalmazásához. 2007-ben a kutatók egy csoportja azt a javaslatot tette az FDA-nak, hogy az említett lehetséges veszélyes mellékhatások miatt ne engedélyezze a rimonabant az Egyesült Államokban.

Az engedélyezett kezelési módoknak is megvannak a korlátai. Míg sokan, akik fogyni szeretnének, sikeresen leadnak kilókat, mások, jellemzően pont azok, akik túlzásba viszik az evést, még éhesebbek lesznek ha diétáznak, és még többet esznek, mégha közben fogyni is akarnak. A Columbia University Medical Center/New York Presbyterian Medical Center kutatói a Journal of Clinical Investigation című újságban közölték, hogy az alacsony leptin koncentráció megváltoztatja a táplálékbevitelt és az energiaháztartást, amely végül további súlynövekedéshez vezet a diéta során.⁸ Élelmiszerek képeit használva ingernek, a kutatók kimutatták, hogy a leptin olyan változásokat vált ki az evés érzelmi és tudatos szabályozásáért felelős agyterületeken, amelyek végül túlzott táplálék bevitelhez vezetnek a fogyókúra befejezését követően. Szerintük ez alátámasztja, hogy a leptin alapvető jelentőségű „védő-hormon” szerepet játszik a testsúly szabályozásában, egy egyébként sikeres testsúlycsökkentést követően.

Más jellegű eredmények további bátorítást adnak a kutatóknak arra, hogy további erőfeszítéseket tegyenek az elhízás előfordulásának csökkentésére. A Salk Intézet Sejt-élettani Neurobiológiai Laboratóriumában, David Schubert vezetésével kimutatták, hogy kapcsolat lehet az elhízás, a 2-es típusú cukorbetegség és az Alzheimer-kór között.⁹ Bár a kutatás nem közvetlenül az elhízást vizsgálta, Schubert eredményei azt mutatják, hogy a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő embereknél, amelynek fő kiváltó oka a nagy testsúly felesleg, majdnem 65 százalékkal nagyobb valószínűséggel alakul ki Alzheimer-kór.

Schubert kutatásait olyan korábbi vizsgálatokra alapozta, amelyek szintén azt mutatták, hogy összefüggés van az elhízás és az Alzheimer-kór kialakulása között. 2008 májusában az Obesity Reviews¹⁰-ban megjelent a John Hopkins Bloomberg School of Public Health egy kutatócsoportjának cikke, amelyben annak a közel két évtizedig folytatott kutatásnak az eredményeit mutatják be, amelyben az Alzheimer-kór és egyéb elbutulással (demenciával) járó kórképek kockázati tényezői és az elhízás közötti összefüggéseket vizsgálták. A legtöbb, általuk vizsgált esetben azt találták, hogy az elhízás az Alzheimer-kór kialakulásának kockázatát 80 százalékkal növelte. Az elhízás megelőzése vagy korai kezelése, mondják, „jelentősen csökkenthetné a demens betegek számát.”

Világ-méretű összefogás a járvány ellen

Ahogy a 2008-as eredmények mutatják, az elhízás elkerüléséhez többre van szükség, mint egyszerűen kevesebbet enni és többet mozogni. A tudósok az étvágy biokémiai hátterének egyre jobb megértésén dolgoznak és a gyógyszergyárok új hatóanyagokat keresnek, hogy csökkenthessük a nem kívánt kilókat. Az Egyesült Államokban a törvényhozók azt akarják elérni, hogy a gyártók egyértelműbben feltüntessék a táplálkozási információkat az élelmiszerek csomagolásán. Egyre több iskola változtatja meg a menza étlapját, hogy egészségesebb menüt kínáljon. Sok cég biztatja a dolgozóit arra, hogy fogyjanak (ezzel persze csökkentve a cég egészségbiztosítási kiadásait).

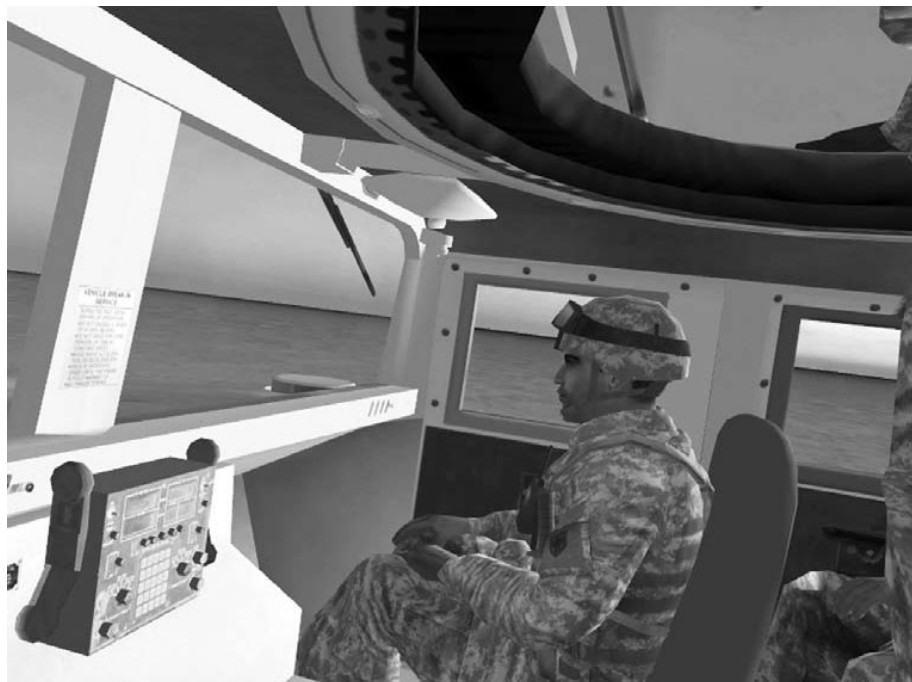
Olyan országok is, mint Brazília, Ausztrália és Szingapúr elkezdtek foglalkozni az elhízás egyre növekvő mértékű problémájával, azonban idő kell ahhoz, hogy az elképzeléseiket a társadalom elfogadja, és azok eredményt is hozzanak. Az Elhízás Elleni Nemzetközi Akciócsoport (International Obesity Task Force), amely a Nemzetközi Elhízástudományi Társaság (International Association for the Study of Obesity) része, elindított egy programot, amelyben az elhízás megelőzésének és kezelésének fontosságára kívánják felhívja a kormányok, egészségügyi dolgozók és a társadalom figyelmét. Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization) a különböző programjain keresztül („Global Strategy of Diet”, „Physical Activity”, „Health”) segít olyan társadalmi törekvések kidolgozásában és megvalósításában, amely a zűrzavar, nagy rosttartalmú ételeket népszerűsíti és biztosítja azt, hogy az emberek az ilyen ételeket meg is vásárolhassák. Klinikai és edzésprogramokon keresztül az Egészségügyi Világszervezet figyelemet fordít az elhízás és a vele járó egészségügyi állapot által okozott problémákra, annak érdekében, hogy biztosítsa a megfelelő támogatást a rászorulóknak.

Nem lesz egyszerű dolguk: jelenleg több mint egy milliárd túlsúlyos ember él a földön, –a világ össznépeségének majdnem egyhatoda– és a túlsúlyosak közül 300 millió elhízottnak tekinthető.

POSZT-TRAUMÁS STRESSZ SZINDROMA ÉS TRAUMÁS AGYKÁROSODÁS

Sérült agyunk gyógyítása

Kayt Sukel



A képen a Skip Rizzo által kifejlesztett iraki virtuális valóságot látjuk. A virtuális valóság segít a veteránoknak újra átélni a szolgálatuk alatt tapasztalt traumás eseményeket.

(Skip Rizzo, PhD /USC Kreatív Technológiák Intézete)

A kutatók évek óta bíznak a poszt-traumás stressz szindróma (PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder) és a traumás agykárosodás (TBI: Traumatic Brain Injury) hátterében álló biológiai folyamatok felderítésében. Ezek a zavarok egyre gyakrabban okoznak szenvedést a katonáknak és civileknek egyaránt. 2008-ban a kutatók újult erővel folytatták a szindrómák mechanizmusainak megértésére tervezett kísérleteket. Ma már azt gondolják, hogy azonosították a betegségek hátterében álló folyamatokat, melyek új irányvonalat adnak a megelőzésnek és kezelésnek.

Az új felfedezések közé tartozik egy olyan tanulmány is, amely azt állítja, hogy agyunk bizonyos területeinek károsodása védelmet nyújthat a PTSD kialakulása ellen. Ezek az eredmények, az idegi képpalkotó eljárások eredményeivel együtt lehetővé teszik annak az ideghálózatnak a meghatározását, amely feltételezhetően részt vesz a PTSD kialakításában. Ez pedig újabb felfedezéseket eredményezhet. Kimutatható lesz például, hogy kik azok, akiknél könnyebben kialakul ez a betegség, ugyanakkor a lehetséges kezelési módok kidolgozásában is új eredmények várhatók. Ideghálózati szinten vizsgálva a félelem kikapcsolásának folyamatát, két olyan új molekulára is sikerült rátalálni, amelyek ígéretesek mind a megelőzésben, mind a betegség kezelésében. Végül pedig a kutatók felfedezték, hogy a progeszteron nem csupán nemi hormon. Előzetes tanulmányok szerint a progeszteron segíthet megvédeni az agyat a TBI során fellépő citotoxikus (sejthalált okozó) károsodásoktól.

Poszt-traumás stressz szindróma

A poszt-traumás stressz szindróma idegi mechanizmusait vizsgálva a kutatók azt akarják megérteni, hogyan lehet az, hogy PTSD szindróma az egyik katonánál kialakul, közvetlen bajtársánál pedig nem. Ugyancsak, hogyan lehetséges az, hogy egy bizonyos kezelés hatásos az egyik embernél, míg a másikon nem.

Steve Centore a Veszélyes Anyagok Hatását Vizsgáló Részleg (Department of Energy Hazardous Materials Response) csapatának volt a vezetője, amikor elsőként lépett a 2001. szeptember 11-i terrortámadás helyszínére. A levegő és a törmelék lehetséges szennyeződését vizsgálta. Azt próbálták meghatározni, hogy veszélyes-e a szennyeződés a terület szélén dolgozó emberek számára. Míg a vizsgálatot végezték, a mentéssel foglalkozó brigádot figyelték, akik a törmeléket 22 literes hordókba pakolták, annak reményében, hogy további túlélőket fedeznek fel. „Sétáltunk a robbanás központja körül és közben végeztük a vizsgálatokat. Míg dolgoztunk, lehetőségünk volt lepillantani. Lélekbe markoló látvány volt. Jobban odafigyelve például kiderült, hogy az a furcsa valami, amit például először gumicsőnek néztünk, egy sérült emberi kar volt.”

Centore elmesélte, hogy bár segíteni nem tudtak, míg a robbanás centrumában dolgoztak, hajmeresztő dolgokat láttak. Még egy év múlva is látta őket. 2005-ben már olyan komolyan szenvedett az emlékektől és a pánikrohamoktól, hogy még otthonát is félt elhagyni. Centore-nál PTSD-t diagnosztizáltak. Az elmúlt években gyakran „harc-

téri idegsokk”-nak vagy „csatabéli neurózis”-nak nevezték a szindrómát. A poszt-traumás stressz szindróma drámaian megváltoztatja az ember életét. Sokszor annyira, hogy képtelen lesz dolgozni, fél aludni és csak vonakodva meri elhagyni a házát.

A Mentális rendellenességek diagnosztikai és statisztikai kézikönyve 4. kiadása (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)) szerint, a PTSD jellegzetes tünetegyüttes kialakulása, amely extrém traumával járó esetek, például halálfélelem vagy testrészek csonkolásával járó sérülések, átélése után jelentkezik. A tünetek közé tartoznak például a következők: a traumát az idő múlásával a beteg újra és újra átéli, folyamatosan kerül minden olyan eseményt, amely bármilyen módon emlékeztet az átélt traumára, fokozott óvatosság, az érzelmek kontrollálásának nehézsége, alvási zavarok, és szociális visszahúzódás. A betegség a beteg súlyos leromlásával járhat, komoly gondokat okozva az egyén munkájában és szociális életében.

A PTSD nem újkeletű betegség. A görög történetíró Hérodotosz is említette már „a csaták után kialakuló stressz szindrómát” a marathóni csata (i.e. 490) esetében. De a vietnámi háborúig sokan inkább a gyávaság jelének, mint igazi pszichés zavarnak tekintették a „harctéri idegsokk” kialakulását. Az amerikai polgárháborúból vagy az I.-II. világháborúból hazatérő katonákat „harctéri neurózis” kialakulásával bélyegezték meg. A diagnózis felállítása után pedig, a szindrómát általában ágyhoz kötött pihenéssel, izolálással vagy a beszédterápia kezdetleges formáival próbálták gyógyítani. A vietnámi háború volt a fordulópont. A hazatérő veteránok között ugyanis sokaknak volt problémája a társadalomba való visszailleszkedéssel. A „harctéri idegsokk” új értelmezést kapott és valódi pszichés zavarként kezdték kezelni. Ezt mutatja az új elnevezés is: poszt-traumás stressz szindróma, PTSD. Mivel az egészségügyben dolgozó szakorvosok nem ismerték a szindróma hátterében álló idegi pathológiás folyamatokat, leggyakrabban tanácsadással, terápiás megoldásokkal és szorongásoldó gyógyszerekkel kezelték a betegeket.

Múltba nézve lássuk a jövőt

A Californiai Egyetemen, Irvine-ban dolgozó Judith Pizzaro és munkatársai egy új megközelítést választottak a PTSD és az agy vizsgálatára. A genetikai vizsgálatok és idegi képalkotó eljárások használata helyett a régi orvosi leleteket tanulmányozták. A polgárháború dokumentumaiban kutakodva, a kutatók képesek voltak kikövetkeztetéseket levonni arra vonatkozólag, hogy a háborúban tapasztalt traumás eseményeknek milyen hosszútávú egészségügyi hatásai voltak polgárháborús veteránokra. Kutatásaik eredményeként kimutatták, hogy azok között, akik fogságba estek, súlyos sebesülést szereztek, vagy végignézték társaik halálát, nagyobb eséllyel alakultak ki cardialis, emésztőszervi vagy idegrendszeri problémák életük egy későbbi szakaszában. A munka az *Archives of General Psychiatry* folyóiratban jelent meg 2006 februárjában¹.



*Roxan Cohen Silver (balra),
Judith Pizarro Andersen (jobb-
ra) és kollégái összegyűjtötték
és analizálták a polgárháború
katonáinak traumás emlékeit
és azok hatásait.
(Roxane Cohen Silver, Ph.D.,
Judith Andersen Ph.D.; Californiai
Egyetem, Irvine, USA)*

A legmeglepőbb eredmény Andersen szerint az volt, hogy kiderült, hogy a 20 éves koruk előtt szolgálatba álló veteránok között sokkal gyakrabban jelentkeztek ezek az egészségügyi problémák. „Ez az életkor egy jó előrejelzője annak, hogy a katonáknál ki fognak -e hamarosan alakulni a krónikus egészségügyi problémák. A szolgálatba állás időpontja a katonák túlélését is befolyásolta, történetesen azt, hogy a fiatal katonák általában korábban esnek el mint idősebb társaik”.

A folyóiratnak ugyanebben a számában jelent meg Roger Pitman összefoglaló írása a félelem kialakulásának és kitörlődésének mechanizmusáról. A félelem kioltása egy olyan tanulási mechanizmus, amely során megtanuljuk, hogy a félelmet keltő emlékek ereje az idővel csökkenjen. Ez a képességünk azonban nem alakul ki teljes mértékben 20 éves korunk előtt². „Ígazából el kell gondolkoznunk azon, hogy mit jelent az életkor neurológiai szempontból,” - nyilatkozta Andersen. „Valóságosnak tűnik az a feltételezés, hogy egy adott életkorig nem alakulnak ki azok az idegi kapcsolatok és pályák, amelyek szükségesek ahhoz, hogy képesek legyünk megbirkózni ezekkel az élethelyzetekkel. De, ezeket a folyamatokat még jobban meg kell értenünk.”

Agyi elváltozások a PTSD szindrómában

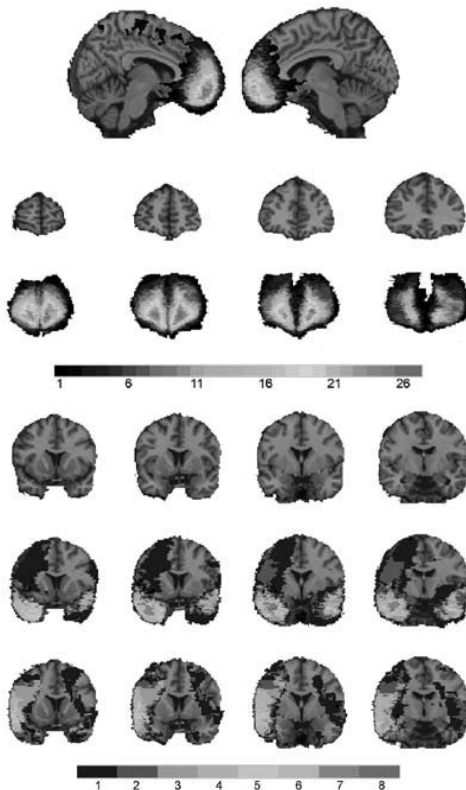
Habár a PTSD-t már közel egy évszázada besorolták a pszichiátriai betegségek közé, csak az elmúlt években kezdtük megérteni a szindróma neurobiológiai alapjait. Lisa Shin, a Tufts Egyetem kutatója több mint egy évtizede vizsgálja PTSD szindrómás betegek agyi működéseit. Kutatásaihoz pozitron emissziós tomográfiai (PET) és funkcionális mágneses rezonancián alapuló képalkotó (fMRI) eljárásokat használ. A vizsgálatokból kiderült, hogy lényeges különbségek tapasztalhatók PTSD szindrómás egyéneknél a memóriával és az érzelmek kialakulásával kapcsolatos agyterületek működése eltér a megszokottól.³

A limbikus rendszerhez tartozó amygdala (egy agykéreg alatti mag) például egy olyan területe agyunknak, amely részt vesz mind a memória, mind a félelem kialakításának folyamataiban. „PTSD szindróma esetén az amygdala hyperaktivitást mutat”

- állítja Shin. „Amikor a betegek agyának aktivitását monitorozod akkor, amikor a traumás eseményre emlékeznek, vagy félelmet keltő arcokat néznek, jól látod, hogy az amygdala fokozott aktivitással reagál erre. Sok más vizsgálat is kimutatta, hogy PTSD szindrómás betegekben az amygdala extrém aktivitással reagál ezekre az ingerekre.”

Ugyanilyen fontos, hogy a mediális prefrontális agykéreg (a homloklebeny középső része) az átlagosnál alacsonyabb aktivitást mutat félelemkeltő ingerlés alatt. Shin szerint „Elképzelhető, hogy a mediális prefrontális kéreg nem tudja gátolni az amygdala működését. Ez egy olyan hálózat, amit érdekes lenne vizsgálni, azért is, mert a félelem kialakulásának és kitörlődési folyamatában is szerepet játszik”. Shin laboratóriumában jelenleg úgy vizsgálják az agyi aktivitási mintázatokat, hogy feltételezik, azokból következtetni lehet arra, hogyan reagálna majd a betegek a kezelésre.

A Jordan Grafman, szenior kutató az Idegrendszeri Betegségek és a Stroke Nemzeti Intézetében, által vezetett kísérletek eredményei pedig arra utalnak, hogy helyi károsodások az amygdalában és a ventromediális prefrontális kéregben, megakadályozhatják a PTSD kialakulását. Eredményeiket a *Nature Neuroscience* 2008 februári számában publikálták⁴. Grafman és munkatársai olyan Vietnamból hazatért katonákat vizsgáltak, akik a háborúban agyi sérüléseket is szenvedtek és traumás eseményeket is átéltek.



A vizsgálatokban olyan veteránokat vizsgáltak, akik a traumás élmények mellett agyi sérülést is elszenvedtek. A résztvevőket az agyi sérülés helye szerint csoportosították az alábbi két csoportba. A sérülés lehetett a ventromediális prefrontális kéreg területén (felső csoport), vagy az amygdala illetve a halántéklebeny területén (alsó csoport). A képek alján található skála színintenzitása megegyezik a megfelelő agyterületek színintenzitásával és a skáláról leolvasható, hogy hány veterán szenvedett sérülést azon a bizonyos agyterületen.

(Jordan grafman, PhD. / Neurológiai betegségek és Stroke Nemzeti Intézete)

„Nem gondolnánk, hogy hasznos is lehet, ha valaki agyi sérülést szenved. De ebben az esetben, ha az agysérülés az amygdalát vagy a ventromediális prefrontális kérget érintette, az agysérülés megakadályozta azoknak a folyamatoknak az elindulását, melyek végül a PTSD kialakulását eredményezik” - magyarázta Grafman. Az eredmények arra utalnak, hogy ezek az agyi területek kulcsszerepet játszanak a PTSD kialakulásában, és jó célpontot nyújtanak a jövőbeni kutatások számára.

A talamusz szintén érintett a PTSD kialakulásában. Keith Young kutatásaiban az agy olyan anatómiai jellegzetességeit vizsgálta, amelyek jelezhetik, hogy valaki hajlamos-e a stressz szindrómák kialakulására. Keith Young kutatásait a Visszatérő Háborús Veteránokkal Foglalkozó Kiválósági Központban végzi, az intézet része a Veteránok Egészségügyi Ellátásával Foglalkozó Központi Texasi Intézetnek.

„Sok vizsgálatot végeznek a frontális agykéreg területén. Ez az a terület, ahol kialakulnak a félelemmel kapcsolatos emlékek, amelyek aztán befolyásolják az érzelmeket. Ennek a kérgi résznek a beidegzése többek között a talamuszból ered. Mind a látással, mind a hallással kapcsolatos információk a talamuszban lezajló feldolgozást követően jutnak a frontális kéreg területére és a limbikus rendszerbe.” - mondja Young.

Young és kutatócsoportja eredményeiket a *British Journal of Psychiatry* című folyóiratban közzétették 2008 júniában. A kutatók közvetlen kapcsolatot találtak bizonyos genotípusok előfordulása és a PTSD kialakulása között. Azoknak az embereknek, akik rendelkeznek ezzel a genotípussal több idegsejtjük van a talamuszban mint másoknak. Ez azt eredményezi, hogy ezek az emberek érzékenyebbek lesznek a major depresszió és a PTSD kialakulására⁵. Young azt feltételezi, hogy a megnövekedett méretű talamusz felerősíti a félelemmel kapcsolatos emlékeket, aminek következtében ezek az emberek hajlamosabbak lesznek a PTSD kialakulására. „Ha valakinek nagyobb a talamusza, az az egyén több szenzoros információt képes továbbítani a limbikus rendszer felé,” magyarázza Young. Így ezek az emberek alapjában véve több és erősebb félelmet képesek érezni, mint társaik, és ez az erős félelem érzet vezethet a PTSD kialakulásához.”

Young reménykedik benne, hogy a genotípus meghatározásával azonosítani lehet majd a veszélyeztetett egyéneket, még mielőtt traumáknak lennének kitéve. Ugyanakkor, a genotípus ismerete újfajta kezelések kifejlesztésében is hasznos lehet.

A félelem kondicionálódása és kitörlődése

Sok ember átélt traumás élethelyzeteket, de legtöbbjükben mégsem alakul ki az egyént teljesen elgyengítő pszichés zavar. Michael Davis az Emory Egyetemen dolgozó neurobiológus a félelem érzet megszűnéséhez vezető sejt mechanizmusokat vizsgálja. Érvélese szerint a stressz szindrómák, mint például a PTSD tünetei - különösen az élénk emlékképek -, nem másak, mint erőteljesen jelentkező formái a félelem kondicionálódásának. Ennek eredménye, hogy elménk akkor is rémült marad, amikor már elmúlt a vészhelyzet.

„Az emlékeket nehéz kitörölni tudatunkból,” mondja Davis. „A kondicionálást a traumára emlékeztető környezeti behatások idézhetik elő. A vietnámi veteránoknál például kiválthatja ezt a visszaemlékezést az ázsiai ételek illata, a meleg időjárás, a fülledt éjszaka vagy akár a kén illata.” A visszaemlékezés aztán tovább erősíti a testi reakciókat.

Sok PTSD-ben szenvedő beteget sikeresen kezelhetünk úgy, hogy elősegítjük a félelmet keltő emlékek kitörlődését. „Ha emlékezteted a PTSD szindrómában szenvedő beteget arra a rossz dologra, ami vele történt, majd elmagyarázod neki, hogy ez nem történhet meg még egyszer, és ezt újra és újra megteszed, akkor a beteg megtanulja, hogy semmiféle baj vagy rossz dolog nem származhat abból ha szembenéz a félelmet keltő emlékeivel. Ennek a tanulási folyamatnak a végén pedig képes lesz felül kerekedni a félelmein” - magyarázza David. Viszont annak ellenére, hogy az állatoknál részleteiben ismerjük a félelem kialakulásának folyamatát, a félelem érzet kitörlésének mechanizmusáról még nagyon sok mindent meg kell érteniük a kutatóknak⁶.

Néhány PTSD szindrómás egyénnél pedig a félelem nem is törölhető ki, vagy csak időlegesen csökkenthető. „Az a nagy kérdés, hogy miért van az, hogy néhány beteg akkor is heves félelmet érez és szorong, amikor már nem is áll fenn a veszélyhelyzet.” - teszi fel a kérdést Mohammed Milad, a Massachusettsi Általános Kórház kutatója. 2008 júniusában megjelenő tanulmányukban (*Journal of Psychiatric Research*) Milad és csoportja 14 ikerpárt vizsgált meg, ahol csak az ikerpár egyik tagja szenvedett PTSD szindrómában. A kutatók az emlékek kitörlésének folyamatát vizsgálták és kiderült, hogy az ikrek közül a PTSD szindrómában szenvedők képtelenek voltak kitörölni rossz emlékeiket. Ugyanakkor az ikrek vizsgálata arra is rámutatott, hogy a PTSD-ben szenvedő betegnél ez a hiányosság maga a trauma okozta. Ez pedig ellentétes azzal az elmélettel, hogy lenne olyan belső tényező ami fogékonyra tesz bennünket a szindróma kialakulására⁷.

Milad feltételezi, hogy a ventromediális prefrontális agykéreg a bűnös abban, hogy bizonyos embereknél az emléknymok kitörlése nehezen. „Az ötlet a következő: ha valakinek a ventromediális prefrontális agykéreg egészségesen működik az emléknymok kitörlődése részévé válik a hosszú távú memóriának. Azonban ha a ventromediális agykéreg sérült, az ember rövid időre talán belátja, hogy nem kell félnie, de a félelem egy idő után vissza fog térni.” Milad munkacsoportja tovább folytatja azoknak a PFC-ben lezajló kóros folyamatoknak a vizsgálatát, amelyek szorongásos betegségek kialakulásához vezetnek.

A félelem kitörlődésének elősegítése

Davis korábbi munkája igazolta, hogy az agy félelmet-keltő neuronhálózati köreiből, amelyek felépítésében olyan magvak vesznek részt, mint pl. az amygdala, aktív munkája szükséges a félelmet keltő emlékek kitörlődéséhez. A folyamat részeként aktiválódnak a megfelelő területeken az NMDA (N-metil-D-aszpartát) receptorok. Pat-

kány modelleken dolgozva azt találták, hogy egy vegyület, a D-cycloserine serkenti az NMDA receptorokat és ezáltal elősegíti a félelmet keltő emlékek kitörlődését. Davis és munkatársai jelenleg embereken tesztelik a D-cycloserine hatását.

„Ez a vegyület hozzákötődik az amygdala idegsejtjeinek NMDA receptoraihoz, megváltoztatva a receptorok alakját. Úgy látszik, hogy ez a változás elősegíti az emlényomok kitörlődését.”- állítja Davis. De hozzáteszi, hogy túl sokat ma még nem tudunk arról, hogyan kezdődik és hogyan megy végbe az emlényomok kitörlődésének folyamata.”⁸

A propranolol egy másik szer, ami segíthet leküzdeni félelmeinket. Ezt a szert régóta használják a magas vérnyomás okozta fejfájás és a migrénes fájdalmak enyhítésére. Karim Nader és közreműködő munkatársai a McGill Egyetemen úgy találták, hogy a szer segít megállítani a félelmet keltő emlékek rögzülését emberekből. Amikor az ember valamit tanul, az emlékeket meg kell erősíteni az agyban, hogy azokat később elő lehessen hívni. Az idő során azonban az emlékek bizonytalanokká válnak és újra meg kell őket erősíteni.

„Az újlagos megerősítés egy újonnan felfedezett folyamat, ami sokban hasonlít az elsődleges megerősítéshez,” mondja Nader. „A félelmet keltő emlékeket, még a nagyon régóta meglevőket is, ki lehet törölni úgy, hogy megakadályozzuk az újlagos megerősítést.”

A 2008 májusában megjelent tanulmányukban (*Journal of Psychiatric Research*) Nader és munkacsoportja propranolollal kezelt PTSD szindrómás egyéneket kért arra, hogy számoljanak be traumás emlékeikről.⁹ „Az volt az elképzelés, hogy ha arra kérjük az embereket, hogy hívják elő traumás emlékeiket, meglehet, hogy ezzel azok bizonytalanokká válnak,” mondja Nader. „Ha ez megtörténik, akkor egy rövid időre lehetőségünk adódik arra, hogy a propranolol segítségével csökkentjük az emlékek erősségét.”

A propranololt kapott egyének alacsonyabb szintű félelmi reakciót mutattak miközben elmesélték traumás élményeiket. A félelmi reakciók erősségét a szívritmus mérésével és a bőr elektromos ellenállásának vizsgálatával mérték. A kutatók feltételezik, hogy a propranolol valahogyan az érzelmi reakciók újbóli megerősődését gátolja, mert az emlékek tárgyi részletei továbbra is megőrződnek. „Ha propranololt adtunk a betegeknek, ugyanúgy emlékeztek minden tárgyi adatra, viszont nem mutatnak olyan erős érzelmi reakciókat az emlékek felidézésénél, mint kráiban tették,” mondja Nader.

Újra éljük traumás emlékeinket

Korábbi klinikai és neuropszichológiai tanulmányok azt sugallják, hogy az emlékek kitörlésének folyamata magába foglalja a közvetlen traumás emlékekkel való szembesülést. De valóban elég csak újra felidézni a traumás emlékeket? Vajon gyorsabban megy végbe és hosszabb időre szól az emlékek törlődése azoknál a PTSD szindrómában szenvedő betegeknél, akik lelki megrázkódtatásaikat valóságosabban élik át?



*Skip Rizzo által kifejlesztett „Virtuális Irak” alkalmazása segít a betegeknek abban, hogy ténylegesen újra szembesüljenek az átélt traumás emlékekkel, mint például egy konvoj elleni támadás.
(Skip Rizzo Ph.D./ Kreatív Technológiák Intézete USC)*

Skip Rizzo, az igazgatóság tagja Dél-Kaliforniai Egyetemhez tartozó Kreatív Technológiák Intézetének és a Virtuális Valóság, Pszichológia, Rehabilitációs és Szociális Idegtudományok tanszékének társ-igazgatója, olyan virtuális valóság alkalmazások kidolgozásában vesz részt, amelyek segíthetnek a klinikusoknak abban, hogy a betegeket visszavigyék a korábban megélt traumák helyszínére.

„Az elmúlt 20-25 év tapasztalatai azt mutatják, hogy a múlt emlékeivel való szembesítés a leghatékonyabb módszer a PTSD kezelésében. De még mindig nem tudjuk, hogy mi is történik valójában a képzelet rejtett világában,” mondja Rizzo. „A virtuális valóság jó eszköz arra, hogy kontrollált környezetben tudjuk szembesíteni a pácienseket korábban átélt traumáikkal. Az emberek elmerülnek a virtuális valóság világában, ott pedig szisztematikusan szembesítjük őket a félelmet kiváltó eseményekkel.”

Rizzo és munkacsoportja már tervezett virtuális valóság alkalmazást, a repüléstől való félelem és a magasságtól való félelem leküzdésére. De a kutatók különösen érdekesnek találják a „Virtuális Irak” rendszerüket, aminek a segítségével a PTSD szindrómában szenvedő iraki veteránok virtuálisan visszatérhetnek érzelmi traumáik színhelyére.¹⁰

„A legszörnyűbb esemény a betegek számára talán az, amikor egy konvojt robbantanak fel egy robbanószerkezettel” mondja Rizzo. „A virtuális valóság rendszerében kezdheti a terapeuta a foglalkozást úgy, hogy egy kicsit hagyja ülni a beteget a katonai járműben, hogy körbe tudjon nézni. Ha pedig már komfortosan érzi magát, a terapeuta lépésről lépésre változtatja a helyzetet, fokozatosan szembesíti a beteget azokkal a félelmet keltő elemekkel, amelyeket a beteg kulcsfontosságúnak értékel.”

Rizzo szerint a virtuális környezet azáltal teszi lehetővé a félelmet keltő emlékek feldolgozását, hogy fokozatosan hozzászoktatja a beteget azokhoz. Rizzo beszámolója alapján ezideig 18 betegnél sikerült olyan mértékű javulást elérni, hogy három hónapos kezelés után már nem tekinthetők PTSD szindrómában szenvedőknek. Rizzo azt tervezi, hogy a jövőben közelebről fogja vizsgálni mi történik az agyban a virtuális valóság terápia során.

Hormonokkal kezelni lehet a traumás agykárosodást

A háborúknak egy másik velejárója a nyílt koponyatörések és a traumás agykárosodások (TBI) megszorodása. A traumás agykárosodások súlyossága a gyengétől a nagyon súlyosig változik, de a koponyasérülések minden esetben agykárosodással is járnak. A károsodás pedig olyan problémák forrása lehet, ami túlterjed a közvetlen sérülés területén.

„A sérülés kivált egy folyamatot, amit citotoxikus szignalizációs kaszkádnak nevezünk,” mondja Davis W. Wright az Emory Egyetem, Sürgősségi Orvosi Kutató Központjának kutatója. A sérülés helyén, jelentős idegsejtek pusztulás következhet be közvetlenül a trauma miatt. Az elpusztult idegsejtekből aztán olyan kémiai anyagok szabadulhatnak ki, melyek toxikusak a szomszédos idegsejtekre és ez a folyamat kiterjedhet teljes idegi hálózatokra is. Testünk természetes válasza a sérülésre az ödéma, vagy duzzanat, ami a zárt koponyán belül további sejtelhalást válthat ki.

„Ez a folyamat napokig, sőt hetekig vagy évekig is eltarthat,” mondja Wright. „ez egy ciklikus folyamat, ami a teljes agy területén nagyon sok sejt halálát okozhatja.” A következmények pedig nagyon súlyosak lehetnek. A csupán enyhe sérülést szenvedett betegeknek akadozóvá válhat a beszéde, koordinációs zavaraiak támadhatnak, vagy végtagi gyengeség alakulhat ki. A komolyabb sérülést szenvedett betegeknek pedig tartós neurológiai rendellenességek alakulnak ki. Azoknál a betegeknek, akiknél az iraki háborúban általánosan használt robbanószerkezetek okoztak traumás agykárosodást, még a vártnál is súlyosabb következmények alakulhatnak ki. 2008-ban az amerikai veteránok ügyével foglalkozó minisztérium (U.S. Department of Veterans Affairs) indítványozta, hogy a robbanások által okozott TBI-t tekintsek egy speciális neurológiai állapotként.

„A robbanószerkezetek egy olyan sokk hullámot eredményezhetnek, amely a hasüregből indulva az agyig terjed, és ott vértolulást okoz,” mondja Joseph Coyle a Harvard Orvostudományi Egyetem kutatója. „Ez komoly károkat okozhat a mély agyi magvakban és komolyan károsíthatja az idegrendszer hálózati kapcsolatát.” Néhányan pedig azt feltételezik, hogy a mély agyi magvakban történt károsodások a PTSD kialakulására hajlamosíthatnak és a neurológiai tünetek lassabb megjelenését eredményezhetik.¹¹ Ezeknek a hipotéziseknek az igazolása azonban még komoly vizsgálatokat igényel.

Évtizedekkel ezelőtt a kutatók azt gondolták, hogy semmi sem enyhítheti a traumás agyi sérülések következtében jelentkező idegrendszeri károsodásokat. Wright kezdeti eredményei azonban arra utalnak, hogy az általános női nemi hormonként ismert progeszteron csökkentheti a citotoxikus hatásokat. Ha a progeszteront közvetlenül a fejsérülés után a káros behatást szenvedett agyterületre juttatjuk, csökken az elpusztult idegsejtek száma. Wright és munkacsoportja eredményeit a *Brain Injury* folyóirat 2008 februári számában közzétette. Patkányon végzett kísérletekben kimutatták, hogy a progeszteron alkalmazása csökkentette az agykéreg duzzadási folyamatait és elősegítette a gyógyulás folyamatát.¹²

A munkacsoport már embereknél is sikeresen alkalmazta a progeszteront. Száz vizsgált betegen végzett előkísérletben azt találták, hogy progeszteron kezelés hatására 50%-kal csökkent a halálozási arány a placebo csoporthoz képest. Az enyhébb

lefolyasú TBI-t szenvedett egyének esetében pedig az idegrendszeri funkciókban már 30 nap után számottevő javulás volt érzékelhető. A kutató csoport egy négyéves tanulmányt készít elő, amelybe több mint 1000 beteget vonnak be, az Egyesült Államok 17 trauma központjából.

Wright egy olyan módszert szeretne kidolgozni, aminek a segítségével csökkenteni lehetne a sérülés mértékét. Egy másik kutató pedig, Gary Strangman, a Massachusettsi Általános Kórházból, fMRI segítségével monitorozva a TBI-t szenvedett betegek agyi aktivitását, azt próbálja megjósolni, hogy a TBI betegek milyen csoportja fog reagálni az általa kidolgozott nyelvi rehabilitációs tesztre.

Egyforma mértékű gyenge károsodás, különböző betegeknél különböző lefolyasú folyamatokat válthat ki, a betegség eltérő módon manifesztálódhat és ennek megfelelően a folyamatot eltérő tünetek kísérhetik. Az egyéni különbségek ellenére, Strangman és munkatársai úgy találták, hogy a bal oldali prefrontális kéreg hálózati aktivitása segítséget nyújthat annak megjósolásában, hogy a betegek hogyan fognak reagálni a szemantikus alapú tanulási gyakorlatokra. A gyakorlatok során mérik, hogy a betegek mennyire képesek visszaemlékezni egy szó sorozatra, miután a visszaemlékezést segítették azzal, hogy a szavakat jelentésük szerint csoportosították. Strangman és munkacsoportja eredményeiket 2008 májusában publikálták az *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* című folyóiratban.¹⁴

„Az volt a célunk, hogy eldöntsük, tudjuk-e használni az fMRI vizsgálatokat a betegség lefolyasának megjósolására,” mondja Strangman. „Ez a fajta stratégia 5-10 éven belül segíthet bennünket abban, hogy személyre szabott rehabilitációs terveket dolgozzunk ki.”

Strangman és munkatársai további vizsgálatokat is terveznek annak eldöntésére, hogy az agy fMRI-vel történő vizsgálata segíthet-e egyéb rehabilitációs terápiák hatékonyságának megjósolásában.

ÁTTEKINTÉS

2008 egyéb fontosabb eredményei

John Timmer



Egy olyan agynak a térképe, amelyen sebészeti beavatkozás segítségével mélyagyi ingerlést végeztünk. A fehér vonalak jelzik az ingerlő elektróda helyét, a sötét agyterületek pedig az érintett régiókat. (Marco Sassi, M.D. / Galeazzi Intézet)

Az előző fejezetekben részletesebb betekintést kaptunk az agykutatás hat olyan területéről, amelyeken fontos eredmények születtek 2008-ban. Azonban az agykutatás más területein is történt jelentős előrehaladás és születtek ígéretes felfedezések. Ezek közé tartoznak az alábbiak: kényszerbetegségek, fájdalom érzékelés, autizmus, törékeny X szindróma, alvás, mélyagyi ingerlések és a neuroetika. Ezek is megérdemlik, hogy röviden szót ejtsünk róluk.

A félelem mechanizmusának megértése segíthet a kényszerbetegségek kezelésében

Régen a kényszerbetegek (OCD: Obsessive-Compulsive Disorder) kezelésére két lehetőség adódott: viselkedés terápia, ami az állapot javítására irányult vagy gyógyszeres kezelés a tünetek enyhítésére. Ma már van egy harmadik út is, egy olyan gyógyszeres kezelés, ami a viselkedés terápia hatékonyságát fokozza.

Kényszerbetegségekre emlékeztető viselkedésmókat már az 1600-as években is leírtak. Az első klinikai leírás egy francia pszichiátriai szövegben fordult elő, amit 1837-ben publikáltak. A kényszerbetegségben szenvedő embereknél gyakran szenvednek kellemetlen gondolatok sorozatos visszatérésétől és ismétlődő, rituális viselkedésmóktól. Ezek általában késői gyermekkorban jelentkeznek először. Többen szenvednek szorongástól vagy félelemtől, ami gyakran csatlakozik kísérő tünetként a kényszerbetegségekhez, és ezeknek bizony nagyon súlyos következményei is lehetnek.

A kényszerbetegségben csaknem 2,2 millió amerikai felnőtt szenved. Ráadásul a kényszerbetegségben szenvedő emberek fogékonyak más szorongásos zavarokra és depresszióra is. A depressziós betegekhez hasonlóan, a kényszerbetegségeket is kezelhetjük szelektív szerotonin felvételt gátló gyógyszerekkel. Összefüggést mutattak ki a szerotonin transzportert kódoló gén különböző változatainak megjelenése és a kényszerbetegség kialakulásának gyakorisága között.



Sabine Wilhelm (jobbra) egy szituáció-alapú viselkedés terápiát játszik az asszisztensével, aki azt tettet, hogy ő egy olyan beteg, aki fél a késektől. Hasonló terápiás kezelések hatékonynak bizonyultak az OCD során jelentkező szorongás leküzdésében.

(Sabine Wilhelm Ph.D. / Massachusetts Általános Kórház)

Állatokon végzett kísérletek rámutattak arra, hogy N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptort kifejező neuronok részvételét igénylő folyamatok révén az állatok meg tudják tanulni, hogyan legyenek urrá félelmeiken. Ezek a leletek azt sugallták, hogy az NMDA jelátviteli útvonalak megerősödése segítheti azt a tanulás folyamatot, amely elvezethet félelmeink és szorongásaink legyőzéséhez.

New England-i kórházakban dolgozó kutatócsoportok elhatározták, hogy vizsgálni fogják vajon az állatokon végzett viselkedési kísérletekből szerzett tudásunk használható -e embereknél is a szorongás enyhítését célzó gyógyító eljárások továbbfejlesztésében. Munkájuk eredményét 2008 márciusában közzétették az *American Journal of Psychiatry* folyóiratában.¹ A kutatók kényszerbetegségben szenvedő embereket tobozoltak, majd kéthetente terápiás beszélgetésekre hívták őket. Az ilyen fajta beszélgetés segíthet a betegeknek abban, hogy megtanulják, hogyan lehet úrrá lenniük a kényszerbetegségüket kísérő szorongásaikon, de a kezelés hatékonysága meglehetősen alacsony. A kísérlet során a résztvevők fele placebót kapott, a másik felének viszont cycloserine-t, az NMDA receptorok aktivitását növelő szert adtak. Bár mindkét csoport javulást mutatott, a cycloserine-nel kezelt csoportban nagyobb mértékben csökkentek a kényszerbetegség tünetei. A két csoport közötti különbség a kísérlet befejezése után még egy hónappal is kimutatható volt. További eredményként jelentkezett az, hogy a cycloserine-t kapott betegeknel a kényszerbetegségeket gyakran kísérő depressziós tünetekben is javulást tapasztaltak.

A tanulmány megerősíti egy korábbi munka eredményeit, miszerint a cycloserine és a viselkedés terápia együttes alkalmazásának jótékony hatása van olyan a szorongásos betegekre, akik például szociális fóbiától vagy tériszonytól szenvednek. A kutatók több betegre kiterjedő vizsgálatokat szeretnének végezni, mivel ezzel tisztább képet kapnak arról, hogy milyen mértékű javulást lehet elérni a kezeléssel. Ezeknek a kísérleteknek az engedélyezése nem okozhat problémát, hiszen a cycloserine-t már több mint 20 éve használják a tuberkulózis kezelésére.

Céltott gyógyszerekkel legyőzni a fájdalmat

A fájdalom kezelése különböző nehézségek miatt nem könnyű feladat. A kereskedelemben kapható legtöbb fájdalomcsillapító gyógyszernek számos mellékhatása van. Gyakori függőség kialakulása és a gyógyszer hatékonyságának csökkenése is a kezelés során. Most, hogy jobban értjük idegrendszer működését, a kutatók már célzottan tudnak gyógyszereket tervezni a különböző típusú fájdalmak ellen.

Az ioncsatornák azok a „zsilipek” melyek szabályozzák a különböző ionok áramlását a sejbe és a sejtől. A TRP (TRP: Transient Receptor Potential) családba tartozó ioncsatornák lényeges szerepet játszanak a fájdalom érzékelésében. Ennek az ioncsatorna családnak a különböző tagjai különböző típusú ingerekre válaszolnak, pl. hidegre, megre vagy mechanikai feszülésre. A jelenleg ismert kémiai anyagok,

amelyek blokkolhatják a fájdalmat, kezdve a capsaicintól (a capsaicin a chili paprika hatóanyaga) a viszketés csökkentő lidocainig, mind a TRP receptorokon vagy a nátrium ioncsatornákon keresztül fejtik ki hatásukat.

A migrén hihetetlen erős fájdalmat tud okozni és vagyunk néhányan, akiknek nem nagyon használnak a meglévő fájdalomcsillapítók. Az elmúlt évtizedben a kutatások agyunk vérkeringésének növekedésével hozták kapcsolatba a migrén kialakulását. Agyunk vér átáramlását pedig szintén az idegrendszer működése szabályozza. A fejünkben lévő idegvégződések egy speciális peptidet a calcitonin gene-related peptidet (CGRP) ürítenek, ami a vérerek tágulásához vezet, ezáltal pedig megnövekszik a vérátáramlás. Ennek megfelelően, azoknak a gyógyszereknek, amelyek blokkolják a CGRP működését, csökkenteniük kéne a migrénes tüneteket.

Az első ilyen gyógyszer hamarosan kikerül a piacra. Az Amerikai Fejfájás Társaság 2008. évi ülésén klinikusok ismertették a CGRP antagonistá MK-0974-es vegyület harmadik fázisú klinikai kribóbálása során kapott eredményeket. A szer gátolja a CGRP kötődését receptorához és így blokkolja a vérerek tágulását is². A vegyület ugyanolyan hatékonyan csökkentette a migrénes tüneteket, mint az eddigi gyógyszerek, de sokkal kevesebb mellékhatással rendelkezett.

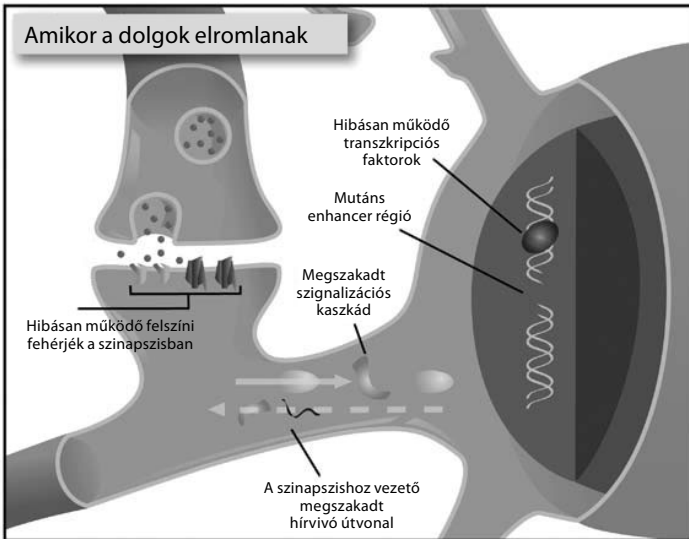
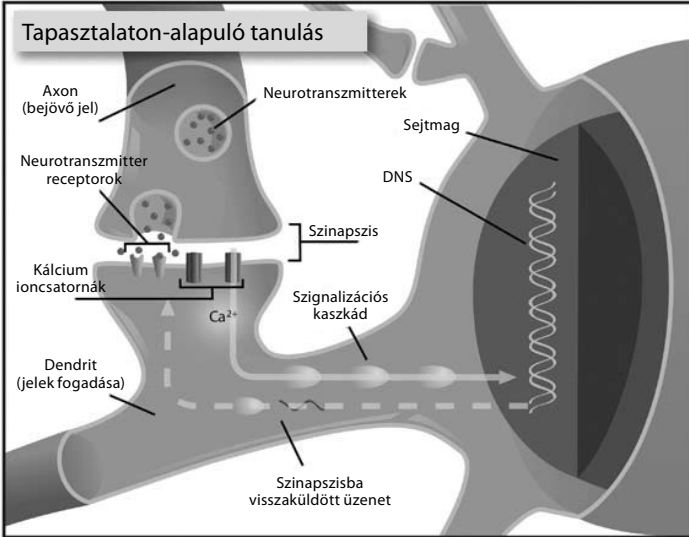
A kutatók a sérülések és gyulladások által kiváltott fájdalom csillapítására alkalmazható módszerek kidolgozásában is értek el eredményeket. Azonosítottak a Nav1.7-es nátriumcsatornának egy olyan mutációját, amely megváltoztatja az emberek fájdalom érzékelését. A Nav1.7-es alegység kiesése érzéketlenné teszi az egyént a fájdalommal szemben. Ez viszont azt sugallja, hogy a Nav1.7 a fájdalomcsillapítók egy új potenciális célpontja lehet.

A Merck gyógyszercég kutatói a tarantula mérgeiben találtak egy fehérjét, ami szelektíven kötődik a Nav1.7-es csatornához és blokkolja annak a működését. Meghatározták a csatornának azt a szakaszát is, amihez a fehérje kötődni képes.³ Habár a tarantula mérge nem alkalmas gyógyszerként való alkalmazásra, az Nav1.7-es csatornával való kölcsönhatása modellként szolgálhat új célzott fájdalomcsillapítók tervezéséhez.

Az autizmus genetikai vizsgálata sok kóroki tényezőre derít fényt

Régen azt gondolták, hogy az autistákra jellemző szociális visszahúzódás azért alakul ki, mert a szülők nem megfelelően nevelik a gyereket. Azonban, ahogyan egyre növekedett az autista esetek száma és ezzel párhuzamosan a betegség publicitása, a kutatók is egyre többet foglalkoztak a betegség okaival. Mára már egyértelmű, hogy az autizmusnak biológiai okai vannak. Tények bizonyítják, hogy a sporadikus előfordulás (nem örökletes) ellenére a betegség genetikai okokra vezethető vissza, és az autizmushoz számos betegség együttes előfordulása vezet. Két érdekes, az autisztikus zavarokat (ASD: Autistic Spektrum Disorders) új megvilágításba helyező tanulmányt szeretnénk most kiemelni.

Az autizmus neuro-genetikai modellje



A genetikai állomány mutációi a sejtek működésében jelentkező különböző hibák forrása lehet. A hibás sejt működés veszélyezteti a sejt azon képességét, hogy a tapasztalaton-alapuló tanulás során új kapcsolatokat alakítson ki az idegsejtek között, ami végeredményben autizmushoz vezethet. A felső kép azt mutatja, hogyan zajlik le a tapasztalaton-alapuló tanulás az agyban. Az elektromos jel a sejt axonján keresztül továbbítódik a szinapszis felé. A jel hatására az axon végéből neurotranszmitterek ürülnek a szinapszisba. A jelátvivő molekulák a fogadó idegsejt dendritjének speciális csatornához kötődnek.

A csatornák erre kinyílnak és egy sziginalizációs kaszkád folyamat indul el, ami számos lépésen keresztül a jelet eljuttatja egészen a sejtmagig. A sejtmagban több gén aktiválódik, és innen a jelek visszajutnak a sejt felszínére. Ennek hatására az idegsejtek közötti kapcsolatok megerősödhetnek, gyengülhetnek, új szinapszisok képződhetnek vagy tűnhetnek el. Az alsó kép a sejtben előfordulható néhány hibás folyamatot ábrázol.

(Graham Paterson/ Gyermekgyógyászati Klinika, Boston)

Ikrekben végzett vizsgálatok rávilágítottak a genetikai háttér fontosságára az autizmus esetében. Egy 2007-ben végzett kutatásban azt találták, hogy a sporadikusan előforduló autista esetekben igen magas gyakorisággal jelenik meg egy kópia szám variációknak (CNV) nevezett genetikai rendellenesség. A CNV akkor jelenik meg, amikor a kromoszóma hosszú szakasza vagy hiányzik vagy megduplázódik; ez embereknél elég gyakran előfordulnak, de legtöbbször nincsenek észrevehető tünetei. A *New England Journal of Medicine*-ben megjelent, az Autisták Konzorciuma által végzett 2008-as tanulmányban azt találták, hogy a kópia szám variációk kapcsolatba hozhatók az autizmusból örökletes formáival is.⁴

A kutató csoport azonosított a 16. kromoszómán egy speciális szakaszt (16p11.2), amely az autizmusban szenvedő egyéneknél gyakran eltért a normálistól. Néhány esetben a teljes szakasz hiányzott az ott lévő génekkel egyetemben, más esetekben viszont a 16p11.2 szakasz extra kópia számban volt kimutatható a betegekben. Az eredmények azt sugallják, hogy az itt található gének kópia száma fontosabb szerepet játszhat az autizmus kialakulásában, mint az adott kromoszóma szakasz pusztá jelenléte vagy hiánya.

Ettől függetlenül, egy nemzetközi kutató csoport olyan családokat vizsgált, ahol unokatestvérek házasságából autista gyerekek születtek. Azt feltételezték, hogy ezek az autista gyerekek nagy valószínűséggel hordoztak két kópiát ugyanarról a DNS szakaszból⁵. A vizsgálat hat új gént azonosított, melyek kapcsolatba hozhatóak az autizmus kialakulásával, illetve azonosítottak további génszakaszokat is a humán genomban, melyek az autista betegekből hiányoztak. Egy gént, NHE9, egy olyan betegben azonosítottak, aki autizmusban és epilepsziában egyaránt szenvedett. A szerzők azt találták, hogy az NHE9 gén olyan autizmusra hasonlító tüneteket mutató személyekben is károsodott volt, akik között semmiféle rokoni kapcsolatban nem volt.

Az azonosított gén sokféle funkcióval rendelkezik az idegrendszerben. Szerepe van az idegsejtek jeltovábbító képességének kialakításában és a fehérjéknek az idegrendszer bizonyos helyein való előfordulásának és stabilitásának szabályozásában. A különböző genetikai problémák, és az autizmus gyakori együttes előfordulása más idegrendszeri problémákkal, arra enged következtetni, hogy az autizmus tünetei akkor alakulnak ki, ha különféle rendellenességek egyszerre alakulnak ki. „Az autizmus genetikai háttere hasonlít az értelmi fogyatékosághoz és epilepsziához,” írják, „sok olyan tünet jelentkezik egyszerre, melyek önmagukban ritkán fordulnak elő”.

A törékeny X szindróma elmélete kijelöli az utat a lehetséges kezelési módok felé

A törékeny X szindróma állat modelljein végzett kutatások eredményei alapján felállították egy, a betegség kialakulására vonatkozó elméletet és az eredmények kijelölték az irányt a lehetséges gyógyszeres beavatkozás iránt.

A törékeny X szindróma az egyik leggyakoribb örökletes formája az értelmi fogyatékoságnak. A betegség kiegészítő tünetei közé tartoznak az autista tünetek, epilepsziás rohamok és számos más fizikai rendellenesség. A kórképet először 1943-ban hozták

összefüggésbe az X kromoszómával. 1969-ben a kutatók úgy találták, hogy a betegség az X krómószóma szerkezet változása okozza. 1991-ben a kutatók megtalálták ennek a szerkezet változásnak a molekuláris alapjait is. A változás nem más, mint egy mutáció, aminek a következtében a DNS-nek egy rövid ismétlődő szakasza megszorozódik, aminek eredményeként sok tandem kópia jön létre az ismétlődő szekenciából. Ahogyan növekszik az ismétlődő kópiák száma, a törékeny X gén által kódolt fehérje, az FMRP termelődése csökken.

Az FMRP sok fehérje termelődését szabályozza az idegsejtekben, de egyértelmű, hogy a legfőbb célpont a glutamát elnevezésű neurotranszmitter molekula egyik receptora, az mGluR5 receptor fehérje. Ha hiányzik az FMRP fehérje, mint ahogyan hiányzik a törékeny X szindrómás emberekben, az mGluR5 receptoron keresztül folyó szignalizáció túlságosan aktívvá válik. Egy, 2007 utolsó heteiben megjelent cikkben kutatók arról számoltak be, hogy egér kísérletekben közvetlenül tesztelték ezt a hipotézist úgy, hogy az mGluR5 szintjét genetikailag csökkentették⁶.

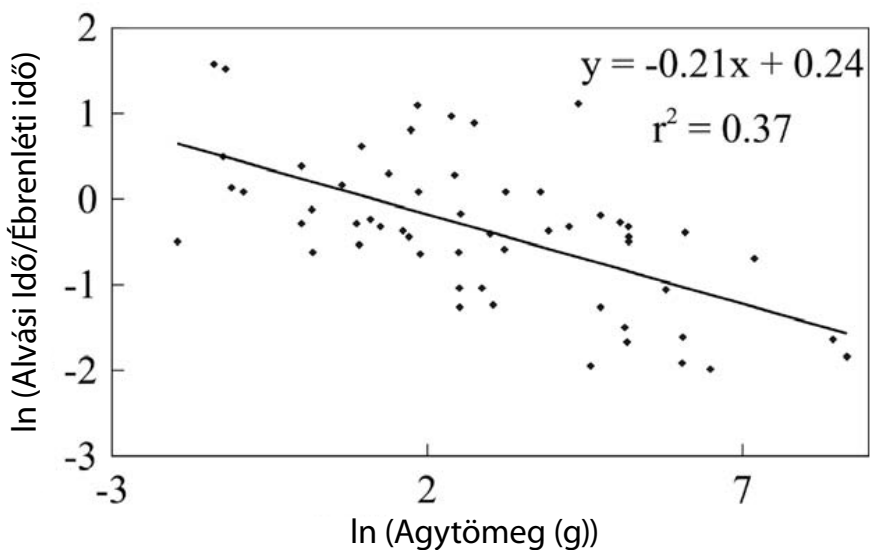
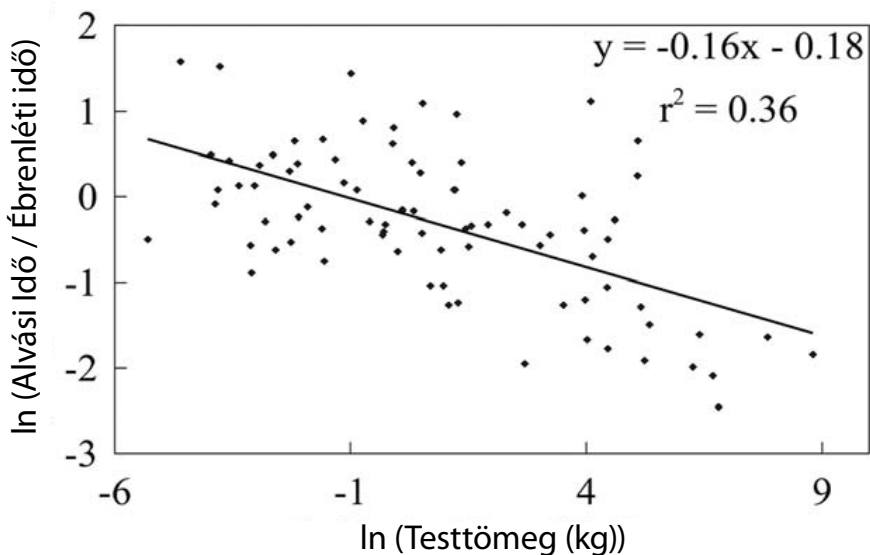
Ha a mutációval megszüntették az FMRP fehérje termelődését, az egerek hasonló tüneteket mutattak, mint amilyeneket a törékeny X szindrómás betegekből ismerünk. Akkor viszont, amikor ugyanezekben az egerekben az mGluR5 receptor génjének két kópiája közül az egyik hiányzott, a tünetek nagy része elmúlt vagy csökkent. A kutatók azt találták, hogy az egerekben visszatért a normális szintre az idegsejtekben termelődő fehérje szintje, és a sejtek szerkezete is normalizálódott. A viselkedési és memória tesztek szintén igazolták, hogy az mGluR5 receptor termelődésének a normál szintre való beállása visszaállította az egerek normális viselkedését. Azzal, hogy sikerült az mGluR5 receptor kifejeződését csökkenteni, még az FMRP fehérje kiesése miatt bekövetkező test méret változás is normalizálódott.

Az mGluR5 receptor aktivitásának csökkentésére nagyon sokféle vegyület létezik, de jelenleg is folyik antagonisták fejlesztése, habár ezideig még egyiket sem engedélyezték gyógyszerként használni a törékeny X szindróma kezelésére embereknél.

Mark Bear és kollégái, akik a 2007 végén publikált kutatásokat végezték, 2008-ban megjelentetettek egy összefoglaló írást a törékeny X szindrómáról. Ebben a közleményben, az egyre több, és biztosabb bizonyítékokra hivatkozva szorgalmazták az mGluR5 antagonisták klinikai kipróbálását embereken⁷. Erre és más állatokon végzett kutatásokra alapozva, 2008-ban már elindítottak néhány kisebb volumenű vizsgálatot embereken a törékeny X szindrómával és más rendellenességekkel kapcsolatban is⁸.

Út egy egységes alvás-elmélet felé

Az alvás funkcionális jelentősége továbbra is vita tárgya mind állatok, mind emberek esetében. Az alvási ciklust, különböző fajokon tanulmányozva, két összefoglaló cikk is tárgyalta 2008-ban. Egy 2007-es tanulmány pedig felvázolt egy modellt, amely szerint az alvást elsődlegesen alapvető anyagcsere szükségleteink irányítják.



A felső grafikon logaritmikus skálán mutatja a testtömeg és az alvási idő összefüggését, számos fajban. Láthatjuk, hogy az ébrenléti állapotban töltött idő növekszik (az arány csökken) a testtömeg növekedésével. Az alsó grafikonon látjuk, hogy az alvás/ébrenléti idő aránya az agy tömegéhez viszonyítva hasonlóképpen csökken.

(Van M. Savage, Ph.D. and Geoffrey B. West, Ph.D.)

Molekuláris szinten, a napi életritmusunkat (azt, hogy mikor ébredünk és mikor alszunk el) szabályzó fehérjék meglehetősen konzervatívak, hasonló molekuláris szerkezettel rendelkeznek a legyejtől az emberekig. Azonban, egy 2008-ban megjelent összefoglaló írásában Jerome Siegel vitatta az a széles körben elfogadott nézetet, miszerint „minden állat alszik”. Siegel véleménye szerint a meglévő kutatások nem igazolják ezt az álláspontot⁹. A közel 16000 gerinces faj közül csupán 50-et vizsgáltak az alvás általánosan elfogadott kritériumai szerint.

Valóban, az a tevékenység, amit mi alvásnak nevezünk nagyon különböző formában jelentkezik az egyes fajokban. Egy másik 2008-as összefoglalóban Siegel és Ravi Allada különböző állatok agyi aktivitását vizsgálta alvás közben¹⁰. Az alvás vizsgálatokban, a szárazföldi emlősöknél (köztük az embernél) az agy elektromos aktivitását általában elektro-enkefalográfiás (EEG) módszerrel mérik. Siegel és Allada azonban összefoglaló cikkében arról számol be, hogy nagyok sok állatfajban egigg nem sikerült az alvásra jellemző EEG jeleket regisztrálni, amiből arra következtetnek, hogy az EEG mintázatok nem tekinthetők az alvás alapvető megnyilvánulásának minden állatcsoportban.

Bizonyos alvási mintázatok azonban lehetnek jellemzőek bizonyos állatfajokra. Ha azokat a molekuláris jellemzőket vizsgáljuk izeltlábú genetikai modelleken, amelyek közösek a légytől a gilisztán át az emberig, talán közelebb jutunk az alvás problémájának megértéséhez még az olyan komplex szervezeteknél is, mint amilyen az ember.

Egy másik nemrégii kutatásban pedig az alvás két lehetséges funkcióját vizsgálták. Az egyik ilyen funkció az ún. memória-konzolidáció elősegítése, vagyis az ébrenléti állapotban kapott információk rögzítése. A másik pedig az alvásnak az agy önjavító mechanizmusaiiban betöltött szerepe, amelyet az alvás alatti egyedülálló anyagcsere körülmények tesznek lehetővé¹¹.

Mindkét felvetést számos kísérlet támasztja alá. Az anyagcserében játszott szerepre utal az a tény, hogy a kisebb állatok, - amelyeknek az általános anyagcsere szintje kivételesen magas – lényegesen hosszabb ideig alszanak, mint nagyobb testű társaik. Például az egér, tipikusan több mint fél napot alszik, míg az elefánt nem többet, mint négy órát alszik naponta. Egy 2007 márciusában közölt és Van Savage és munkatársai által a Santa Fe Intézetben végzett kutatás eredménye alapján a szerzők arra a következtetésre jutnak, hogy a sejtek térfogata és anyagcsere forgalma függ az állat méretétől, támogatva azt az elképzelést, hogy az alvás, testünk sejtjeinek anyagcsere szükségleteire adott válasz lehet¹².

A memória-konzolidáció elmélete mellett szól az, hogy alvó patkányokban végzett mérések olyan jellegzetes elektromos mintázatot mutattak, amely nagyon hasonló volt ahhoz, amit éber állapotban regisztráltak.

Egymás mellé téve, a két elmélet összeegyeztethetetlennek tűnik. Ha a nagyobb testű állatok több időt töltenek ébren, akkor az összetett agyuknak több időre kell, hogy szüksége legyen a memória- konzolidációhoz. Hasonlóképpen, az agy és a test tömegének aránya hatalmas különbségeket mutathat a fajok között, ami azt jelenti, hogy az agy tömege különböző mértékben járul a teljes testtömeg kialakításához a különböző állatokban.

Savage a publikált elméletében összefüggést keresett a testtömeg és anyagcsere között mind az alvással töltött idővel, mind az alvás alatti REM fázisok összidejével kapcsolatban. A REM fázisok az alvás természetes részei, amelyek fontosak a memória-konsolidációban és az ébredési folyamatokban. Kilencvenhat különböző testtömegű emlős faj súlyát és metabolikus rátáját alapul véve, a kutatók kidolgoztak egy olyan modellt, ami alapján pontosan meghatározható mind az alvás mind REM fázisok időtartama.

A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy „az alvás az agy egy olyan speciális állapota, melynek elsődleges feladata az újjászervezési és a helyreállítási folyamatok véghezvitele”. Elméletük jelenleg még nem tud különbséget tenni ezeknek az eseményeknek a relatív fontosságában, de véleményük szerint, a modellen alapuló jövőbeli biológiai kutatások már erre vonatkozólag is szolgálhatnak új adatokkal.

A mélyagyi ingerléssel történő kezelés új célpontjai

A mélyagyi ingerlés (DBS: Deep Brain Stimulation) során a beteg ember fejébe ültetett elektródák elektromos pulzusokat bocsátanak ki a megfelelő agyi területen. Leggyakrabban mozgási rendellenességeknél alkalmazzák, mint amilyen a Parkinson-kór. Az utóbbi években a technika nagyon hatásosnak bizonyult, olyannyira, hogy az eljárást már a Medicare finanszírozza. „Az, hogy a mélyagyi ingerlés drámai módon segít a Parkinson-kóros betegeken és egyéb mozgási rendellenességben szenvedőkön az ma már nem kérdés” – írta Jerrold Vitek a Cleveland-i Klinikáról a téma egy nemrég megjelent szakmai összefoglalójában¹³. A DBS-t mostanában alkalmazzák már más betegségek kezelésére is, például a klinikai depresszióban és a Tourette-szindrómában.

Vitek megjegyzi, hogy a sikerek ellenére, azt még ma sem tudjuk, hogy a DBS valójában hogyan vezet az agyműködés tartós áthangolódásához. Akárhogyan is van, az a lehetőség, hogy specifikusan gátolni lehet idegi működésüket, felveti annak lehetőségét, hogy a DBS esetleg hatékony kezelés lehet más olyan rendellenességek kezelésére is, amelyeknél a rendellenes működésért az agynak egy jól meghatározható területe tehető felelőssé.

Előkísérletekben elkezdték használni a mélyagyi ingerlést a depresszió olyan eseteinek a gyógyítására is, amelyeknél a hagyományos terápiák már nem segítettek. Egy 2008-as vizsgálatban, amelybe 20 súlyos depresszióban szenvedő beteget vontak be, a betegek 35 százalékánál már egy hónappal a DBS kezelés elkezdése után a tünetek enyhüléséről számoltak be. A műtét után 6 hónappal pedig, a betegeknek már több mint fele javulást mutatott a terápia hatására, közülük heten teljesen kigyógyultak a depressziójukból¹⁴.

Néhány Tourette-szindrómás betegnél szintén kipróbálták a mélyagyi ingerlést, mint kísérleti terápiát. A Tourette-szindróma egy neuropszichiátriai betegség, melyre akaratlan, izomrángások (motoros tic) és hangadások (vokális tic) jellemzőek. Súlyosabb esetekben a szindróma kényszerbetegség vagy önveszélyes magatartásformák ki-

alakulásával társulhat. A betegség patológiája még vitatott, de 1999 óta több agyterületen is sikeresen alkalmazzák a mélyagyi ingerlést olyan betegeknél, akik semmilyen más terápiára nem reagáltak.

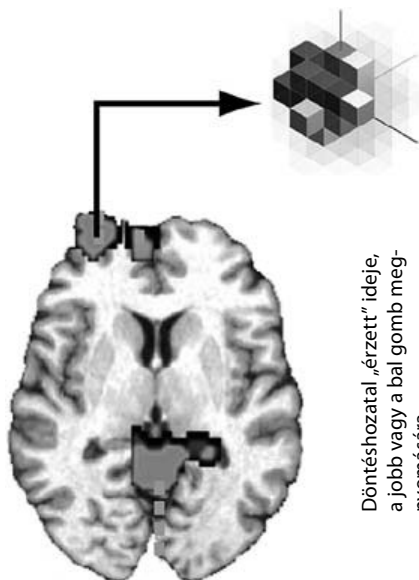
Egy 2008-as vizsgálat során 18 súlyos Tourette-szindrómás betegen végeztek DBS-t. Hónapokkal a műtét után mindegyik beteg tünetei enyhültek, és kedvezőtlen mellékhatások szerencsére nem alakultak ki. A kísérletben a talamusz egy speciális területét célozták meg, az ún. centromedian-parafascicularis magvakat és a ventrális orális komplexumot. A kutatók "hasznos és biztonságos kezelésként" ajánlják az eljárást súlyos Tourette-szindrómában szenvedők gyógyítására¹⁵. Azonban nem minden beteg válaszol egyformán jól a kezelésre. Az elkövetkezendő kutatások feladata lesz feltárni azokat a tényezőket, amelyek meghatározzák, hogy valaki jól vagy kevésbé jól reagál a kezelésre.

Neuroetika: A jövő orvosi technológiáival szemben támasztott elvárások

A neuroetika kutatásában érdekelt tudósok, többek között az idegtudományi kutatások erkölcsi és jogi vonatkozásait vizsgálják. Gondolkodnak a jövőbeli lehetséges fejlesztések és felhasználás lehetőségeiről, különös figyelmet fordítva a közvélemény félelmeire és bizonytalanságára. Nemrégiben például, komoly média figyelmet kapott az, amikor szóba került a funkcionális mágneses rezonancián alapuló képalkotó eljárásnak (fMRI) hazugságdetektorként, politikai elkötelezettség mérésére, az érzelmek monitorozására vagy gondolat olvasóként való alkalmazása. Ez néhány kutatóban is felháborodást váltott ki, mert félték attól, hogy a módszer használata visszaélésekre, téves következtetések levonására ad majd alkalmat. Mások viszont üdvözölték az elképzelést, mert újabb fejlesztési lehetőségeket láttak benne. Pontosabban, a 2008-ban végzett kutatások komolyan felvették a kérdést, hogy vajon képes lehet-e fMRI megjósolni egy ember döntését, még mielőtt maga a személy a döntést meghozta volna.

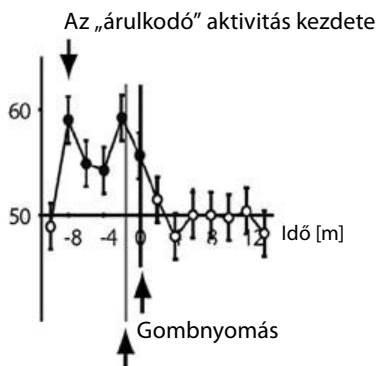
A funkcionális MRI, MRI készüléket használva az agyi vér-átáramlás változásait nem-invazív módon monitorozza, aminek a segítségével az agyi aktivitásról mértékéről ad felvilágosítást. Az idegkutatók a fMRI-t azoknak az agyterületeknek a feltérképezésre használják, amelyek normális szellemi tevékenységeinket irányítják. Használták afMRI-t arra is, hogy vizsgálják hogyan változik meg a mentális betegségekben szenvedők agyműködése az egészségesekhez képest.

2008-ban a Max Planck Intézet, Human Kognitív és Agytudományok részlegében John-Dylan Haynes és munkatársai érdekes kísérletet végeztek. Arra kérték a vizsgálatban résztvevőket, hogy nyomjanak meg egy gombot a jobb vagy a bal kezükkel, miközben mérték az agyi aktivitásukat. A résztvevők bármikor szabadon dönthettek, hogy melyik kezüket használják. Arra viszont emlékezniük kellett, hogy pontosan melyik időpillanatban döntötték el, hogy jobb vagy bal kezüket fogják használni. A kutatók azonosították az agyi aktivitás megfelelő jeleit, és számítógépes analízis segítségével megpróbálták felismerni ezeket a jeleket a következő kísérleti személy feladatmegoldása közben. Az agyi jelek elemzésével végül képesek voltak arra, hogy pontosan megmondják, melyik kezét fogja használni a résztvevő már hét másodperccel azelőtt, mielőtt magában



Az agy aktivitásának mikromintázatából megjósolható a döntés.

Döntéshozatal „érezett” ideje,
a jobb vagy a bal gomb meg-
nyomására



Döntéshozatal „érezett” ideje,
a jobb vagy a bal gomb megnyomására

Bizonyos agyi területek aktivitása (sötétkék folttal jelezve) előrúlja a résztvevők döntéshozatali folyamat végeredményét, hét másodperccel azelőtt, mielőtt az tudatosulna. Felül egy három-dimenziós struktúra ábrázolja az informatív agyterület számítógépes analízissel készített aktivitási mintázatát. A grafikon a számítógépes analízis eredményét mutatja, amely alapján meg lehet jósolni a bekövetkező cselekedetet.

(John-dylan Haynes, Ph.D.)

az adott személyben tudatosult volna a döntés. Néhány esetben az agyi aktivitás (különösen a homlok és a fali lebenyben) tíz másodperccel is előre jelezte a mozgást a tudatos döntés megszületése előtt¹⁶.

Az az általános nézet, hogy az emberek a lehetőségek között akaratlagos és tudatos módon választanak. Haynes kísérletei azonban mást sugallnak. A szerzők azt írják, hogy a késlekedés az árulkodó idegi aktivitás és a létrejött választás között „valószínűleg az idegi hálózat egy magasabb szinten megvalósuló szabályozó tevékenységére utal, amely sokkal korábban elkezdi felkészülni a döntésre mielőtt az tudatosulna”.

A késés hossza pedig arra utal, hogy nem lehet félmagyarázni az eredményt azzal, hogy a résztvevők elszámolták magukat a döntés születésének pillanatát illetően; ez a kritika érte ugyanis egy korábbi, hasonló munkájukat. A szerzők tartózkodtak attól, hogy értelmezzék az eredményeik erkölcsi következményeit. Ugyancsak nem beszéltek a klinikai vagy kereskedelmi hasznosítás lehetőségét.

JEGYZETEK

Gyógyszerfüggőség: A függőség pályarendszereinek feltérképezése

1. Pert CB and Snyder SH. Opiate receptor: Demonstration in human tissue. *Science* 1973 179(77):1011–1014.
2. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Moran BA, and Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975 258(5536):577–579.
3. Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, Pettinati H, Gelertner J, Volpicelli JR, and O'Brien CP. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 2003 28(8):1546–1552.
4. Anton RF, Oroszi G, O'Malley S, Couper D, Swift R, Pettinati H, and Goldman D. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence. *Archives of General Psychiatry* 2008 65(2):135–144.
5. Ehlers CL, Lind PA, and Wilhelmsen KC. Association between single nucleotide polymorphisms in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) and self-reported response to alcohol in American Indians. *BMC Medical Genetics* 2008 9:35.
6. Nielsen DA, Yuferov V, Hamon S, Jackson C, Ho A, Ott J, and Kreek MJ. Increased OPRM1 DNA methylation in lymphocytes of methadone-maintained former heroin addicts. *Neuropsychopharmacology* 2008, online publication July 23, 2008; doi:10.1038/npp.2008.108.
7. Vale W., Speiss J, Rivier C, and Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science* 1981 213(4514):1394–1397.
8. Sommer WH, Rimondini R, Hansson AC, Hipskind PA, Gehlert DR, Barr CS, and Heilig MA. Upregulation of voluntary alcohol intake, behavioral sensitivity to stress, and amygdala Crhr1 expression following a history of dependence. *Biological Psychiatry* 2008 63(2):139–145.

9. Blomeyer D, Treutlein J, Esser G, Schmidt MH, Schumann G, and Laucht M. Interaction between Crhr1 gene and stressful life events predicts adolescent heavy alcohol use. *Biological Psychiatry* 2008 63(2):146–151.
10. George DT, Gilman J, Hersh J, Thorsell A, Herion D, Geyer C, Peng X, Kielbasa W, Rawlings R, Brandt JE, Gehlert DR, Tauscher J, Hunt SP, Hommer D, and Heilig M. Neurokinin 1 receptor antagonism as a possible therapy for alcoholism. *Science* 2008 319(5869):1536–1539.

Az Alzheimer-kór kutatásának új irányjai: Sikerek és Kudarok

11. Tanzi RE and Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: A genetic perspective. *Cell* 2005 120(4):545–555.
12. St. George-Hyslop PJ, Tanzi RE, Polinsky RJ, Haines JL, Nee L, Watkins PC, Myers RH, Feldman RG, Pollen D, Drachman D, Growdon J, Bruni A, Foncin J, Salmon D, Frommelt P, Amaducci L, Sorbi S, Piacentini S, Stewart GD, Hobbs WJ, Conneally PM, Gusella JF. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 1987 235(4791):885–890.
13. Hu N, Smith IM, Walsh DM, and Rowan MJ. Soluble amyloid-b peptides potently disrupt hippocampal synaptic plasticity in the absence of cerebrovascular dysfunction in vivo. *Brain* 2008, 131(9):2414–2424.
14. Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, Brett FM, Farrell MA, Rowan MJ, Lemere CA, Regan CM, Walsh DM, Sabatini BL, and Selkoe DJ. Amyloid-beta dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nature Medicine* 2008 14:837–842.
15. St. George-Hyslop PJ and Morris JC. Will anti-amyloid therapies work for Alzheimer's disease? *Lancet* 2008 372(9634):180–182.
16. Green RC, Schneider LS, Hendrix SB, Zavitz KH, and Swabb E. Safety and efficacy of tarenflurbil in subjects with mild Alzheimer's disease: Results from an 18-month multi-center phase 3 trial. Presentation at ICAD, July 29, 2008. Also, press briefing by Robert C. Green, Co-Director, Alzheimer's Disease Clinical and Research Program, Professor of Neurology, Genetics, and Epidemiology at Boston
17. University School of Medicine and a lead investigator on the Phase III trial of Flurizan, at ICAD, July 29, 2008.

18. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal J, Zotova E, and Nicholl JAR. Long-term effects of A-beta42 immunization in Alzheimer's disease: Follow-up of a randomized, placebo-controlled Phase 1 trial. *Lancet* 2008 372(9634):216–223.
19. Whitehouse, PJ. *The Myth of Alzheimer's*. St. Martin's Press, 2008.
20. West MJ, Coleman PD, Flood DG, and Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal aging and Alzheimer's disease. *Lancet* 1994 344:769–772.
21. den Dunnen WFA, Brouwer WH, Bijlard E, Kamphuis J, van Linschoten K, Eggens-Meijer E, and Holstege G. No disease in the brain of a 115-year-old woman. *Neurobiology of Aging* 2008 29(8):1127–1132. Also, Del Tredici K. and Braak H. Neurofibrillary changes of the Alzheimer type in very elderly individuals: Neither inevitable nor benign. *Neurobiology of Aging* 2008 29(8):1133–1136.
22. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, and Schacter DL. The brain's default network. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008 1124:1–38.
23. King ME, Kan HM, Baas PW, Erisir A, Glabe CG, and Bloom GS. Tau-dependent microtubule disassembly initiated by prefibrillar beta-amyloid. *Journal of Cell Biology* 2006 175(4):541–546.
24. Nixon RA, Yang D, and Lee J. Neurodegenerative lysosomal disorders. *Autophagy* 2008 4(5):1–10. Also, <http://www.landesbioscience.com/journals/autophagy/article/6259>.
25. Lee J-A and Gao F-B. Regulation of A-beta pathology by beclin 1: A protective role for autophagy? *Journal of Clinical Investigation* 2008 118(6):2015–2018.
26. Pickford F, Masliah E, Britschgi M, Lucin K, Narasimhan R, Jaeger PA, Small S, Spencer B, Rockenstein E, Levine B, and Wyss-Coray T. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid-beta accumulation in mice. *Journal of Clinical Investigation* 2008 118(6):2190–2199. Also, Wyss-Coray, T. The autophagy protein beclin 1 is reduced in early Alzheimer's disease and regulates A-beta accumulation *in vivo*. Presentation at ICAD, July 31, 2008.
27. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurin SO, Seely L, and Hung D. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behavior, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008 372(9634):207–215.

28. Wischik CM, Bentham P, Wischik DJ, and Kwang Meng Seng. Tau aggregation inhibitor (TAI) therapy with rember arrests disease progression in mild and moderate Alzheimer's disease over 50 weeks. Presentation at ICAD, July 29, 2008.
29. Masters CL. Rational therapeutic strategies for modifying Alzheimer's disease: A-beta oligomers as the validated target. Presentation at ICAD, July 28, 2008.
30. Relkin NR. Natural human antibodies targeting amyloid aggregates in intravenous immunoglobulin. Presentation at ICAD, July 27, 2008. Also, interview with Relkin.

Küzdelem a skizofrénia hatékonyabb kezeléséért: Szerencsés Véletlen és Tudomány

31. Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, Avedisova AS, Bardenstein LM, Gurovich IY, Morozova MA, Mosolov SN, Neznanov NG, Reznik AM, Smulevich AB, Tochilov VA, Johnson BG, Monn JA, and Schoepp DD. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Medicine* 2007 13(9):1102–1107.
32. Behrens MM, Ali SS, Dao DN, Lucero J, Shekhtman G, Quick KL, and Dugan LL. Ketamine-induced loss of phenotype of fast-spiking interneurons is mediated by NADPH-oxidase. *Science* 2007 318(5856):1645–1647.
33. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JP, Kavvoura FK, Khoury MJ, Tanzi RE, and Bertram L. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: The SzGene database. *Nature Genetics* 2008 40(7):827–834.
34. Moghaddam B and Adams BW. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science* 1998 281(5381):1349–1352.
35. Hikida T, Jaaro-Peled H, Seshadri S, Oishi K, Hookway C, Kong S, Wu D, Xue R, Andradé M, Tankou S, Mori S, Gallagher M, Ishizuka K, Pletnikov M, Kida S, and Sawa A. Dominant-negative DISC1 transgenic mice display schizophrenia-associated phenotypes detected by measures translatable to humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2007 104(36):14501–14506.
36. Zhang Y, Behrens MM, and Lisman JE. Prolonged exposure to NMDAR antagonist suppresses inhibitory synaptic transmission in prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology* 2008 100(2):959–965.

Gépeket irányítanak az agyhullámok: Tudományos-fantasztikus ötletek utat találnak a klinikai alkalmazások felé

37. Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, Branner A, Chen D, Penn RD, and Donoghue JD. Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 2006 442(13):164–170.
38. Velliste M, Perel S, Spalding MC, Whitford AS, and Schwartz AB. Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature* 2008 453(7198):1098–1101.
39. Carey B. Monkeys think, moving artificial arm as own. *New York Times*, May 29, 2008.
40. Kalaska JF. News and views: Brain control of a helping hand. *Nature* 2008 453:994–995.
41. Carmena JM, Lebedev MA, Crist RE, O’Doherty JE, Santucci DM, Dimitrov DF, Patil PG, Henriquez CS, and Nicolelis MA. Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *Public Library of Science–Biology* 2003 1(2):E42.
42. Blakeslee S. Monkey’s thoughts propel robot, a step that may help humans. *New York Times*, January 15, 2008.

Az elhízás problémája: Amikor a hormonjaink becsapnak bennünket

43. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, and Friedman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 372(6505):425–432.
44. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, and Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999 402(6762):656–660.
45. Wang G, Volkow N, Logan J, Pappas N, Wong C, Zhu W, Netusil N, and Fowler J. Brain dopamine and obesity. *The Lancet* 2001 357(9253):354–357.
46. Gutierrez JA, Solenberg PJ, Perkins DR, Willency JA, Knierman MD, Jin Z, Witcher DR, Luo S, Oniya JE, and Hale JE. Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008 105(17):6320–6325.
47. Yang J, Brown MS, Lian G, Grishin NV, and Goldstein JL. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell* 2008 132(3):387–396.

48. Bouret SG, Gorski JN, Patterson CM, Chen S, Levin BE, and Simerly RB. Hypothalamic neural projections are permanently disrupted in diet-induced obese rats. *Cell Metabolism* 2008 7(2):179–185.
49. Liu CH, Heynen AJ, Hussain Shuler MG, and Bear MF. Cannabinoid receptor blockade reveals parallel plasticity mechanisms in different layers of mouse visual cortex. *Neuron* 2008 58(3):340–345.
50. Rosenbaum M, Sy M, Pavlovic K, Leibel RL, and Hirsh J. Leptin reverses weightloss induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli. *Journal of Clinical Investigation* 2008 118(7):2583–2591.
51. Burdo JR, Chen Q, Calcutt NA, and Schubert D. The pathological interaction between diabetes and presymptomatic Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging* 2008 (March 27, 2008, online edition).
52. Beydoun MA, Beydoun HA, and Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: A systematic review and metaanalysis. *Obesity Reviews* 2008 9(3):204–218.

Poszt-traumás stressz szindróma és traumás agykárosodás: Sérült agyunk gyógyítása

53. Pizarro J, Silver RC, and Prause J. Physical and mental health costs of traumatic war experiences among Civil War veterans. *Archives of General Psychiatry* 2006 63(2):193–200.
54. Pitman R. Combat effects on mental health: The more things change, the more they remain the same. *Archives of General Psychiatry* 2006 63(2):127–128.
55. Shin LM, Rauch SL, and Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex and hippocampal function in PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006 1079:67–79.
56. Koenigs M, Huey ED, Raymond V, Cheon B, Solomon J, Wassermann EM, and Grafman J. Focal brain damage protects against post-traumatic stress disorder in combat veterans. *Nature Neuroscience* 2008 11(2):232–237.
57. Young KA, Bonkale WL, Holcomb LA, Hicks PB, and German DC. Major Depression, 5HTTLPR genotype, suicide, and antidepressant influences on thalamic volume. *British Journal of Psychiatry* 2008 192(4):285–289.

58. Myers KM and Davis M. Mechanisms of fear extinction. *Molecular Psychiatry* 2007 12(2):120–150.
59. Milad MR, Orr SP, Lasko NB, Chang Y, Rauch SL, and Pitman RK. Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: Results of a twin study. *Journal of Psychiatric Research* 2008 42(7):515–520.
60. Davis M, Barad M, Otto M, and Southwick S. Combining pharmacotherapy with cognitive behavioral therapy: Traditional and new approaches. *Journal of Traumatic Stress* 2006 19(5):571–581.
61. Brunet A, Orr SP, Tremblay J, Robertson K, Nader K, and Pitman RK. Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2008 42(6):503–506.
62. Gerardi M, Rothbaum BO, Ressler K, Heekin M, and Rizzo A. Virtual reality exposure therapy using a virtual Iraq: Case report. *Journal of Traumatic Stress* 2008 21(2):209–213.
63. Bhattacharjee Y. Shell shock revisited: Solving the puzzle of blast trauma. *Science* 2008 319(5862):406–408.
64. Wright DW, Hoffman SW, Virmani S, and Stein DG. Effects of medroxyprogesterone acetate on cerebral oedema and spatial learning performance after traumatic brain injury in rats. *Brain Injury* 2008 22(2):107–113.
65. Wright DW, Kellerman AL, Hertzberg VS, Clark PL, Frankel M, Goldstein FC, Salomone JP, Dent LL, Harris OA, Ander DS, Lowery DW, Patel MM, Denson DD, Gordon AB, Wald MM, Gupta S, Hoffman SW, and Stein DG. ProTECT: A randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury. *Annals of Emergency Medicine* 2007 49(4):391–402.
66. Strangman GE, O’Neil-Pirozzi TM, Goldstein R, Kelkar K, Katz DI, Burke D, Rauch SL, Savage CR, and Glenn MB. Prediction of memory rehabilitation outcomes in traumatic brain injury by using functional magnetic resonance imaging. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2008 89(5):974–981.

Áttekintés: 2008 egyéb fontosabb eredményei

67. Wilhelm S, Buhlmann U, Tolin DF, Meunier SA, Pearlson GD, Reese HE, Cannistraro P, Jenike MA, and Rauch SL. Augmentation of behavioral therapy with d-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 2008 165(3):335–341.

68. Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, Galet V, Kost J, Fan X, Leibensperger H, Froman S, Assaid C, Koppen H, and Winner P. Acute antimigraine efficacy and tolerability of the novel oral CGRP receptor antagonist MK-0974: A phase III clinical trial versus placebo and zolmitriptan. Presented at American Headache Society Annual Scientific Meeting, June 2008, https://www.americanheadachesociety.org/assets/50th_abstracts.pdf (accessed October 22, 2008).
69. Schmalhofer W, Calhoun J, Burrows R, Bailey T, Kohler MG, Weinglass AB, Kaczorowski GJ, Garcia ML, Koltzenburg M, and Priest BT. ProTx-II, a selective inhibitor of NaV1.7 sodium channels, blocks action potential propagation in nociceptors. *Molecular Pharmacology Fast Forward* 2008 74(5):1476–1484.
70. Weiss LA, Shen Y, Korn JM, Arking DE, Miller DT, Fossdal R, Saemundsen E, Stefansson H, Ferreira MA, Green T, Platt OS, Ruderfer DM, Walsh CA, Altshuler D, Chakravarti A, Tanzi RE, Stefansson K, Santangelo SL, Gusella JF, Sklar P, Wu BL, and Daly MJ, for the Autism Consortium. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *New England Journal of Medicine* 2008 358(7):667–675.
71. Morrow EM, Yoo SY, Flavell SW, Kim TK, Lin Y, Hill RS, Mukaddes NM, Balkhy S, Gascon G, Hashmi A, Al-Saad S, Ware J, Joseph RM, Greenblatt R, Gleason D, Ertelt JA, Apse KA, Bodell A, Partlow JN, Barry B, Yao H, Markianos K, Ferland RJ, Greenberg ME, and Walsh CA. Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry. *Science* 2008 321(5886):218–223.
72. Dölen G, Osterweil E, Rao BS, Smith GB, Auerbach BD, Chattarji S, and Bear MF. Correction of fragile X syndrome in mice. *Neuron* 2007 56(6):955–962.
73. Bear MF, Dölen G, Osterweil E, and Nagarajan N. Fragile X: Translation in action. *Neuropsychopharmacology* 2008 33(1):84–87.
74. Hamilton J. Drugs hint at potential reversal of autism. *National Public Radio Morning Edition*, September 23, 2008.
75. Siegel JM. Do all animals sleep? *Trends in Neurosciences* 2008 31(4):208–213.
76. Allada R and Siegel JM. Unearthing the phylogenetic roots of sleep. *Current Biology* 2008 18(15):R670–R679.
77. Savage VM and Best GB. A quantitative, theoretical framework for understanding mammalian sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2007 104(3):1051–1056.

78. Savage VM, Allen AP, Brown JH, Gillooly JF, Herman AB, Woodruff WH, and West GB. Scaling of number, size, and metabolic rate of cells with body size in mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2007 104(11): 4718–4723.
79. Vitek J. Deep brain stimulation: How does it work? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008 75:S59–S65.
80. Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamania C, Craddock RC, and Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 2008 64(6):461–467.
81. Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, and Robertson MM. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: The surgery and stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2008 79:136–142.
82. Soon CS, Brass M, Heinze H, and Haynes J. Unconscious determinants of free decisions in the human brain. *Nature Neuroscience* 2008 11:543–545



KÉPZELJÜNK EL EGY VILÁGOT...

A Dana Szövetség az Agykutatásért

Képzeljünk el egy világot...

- amelyben az Alzheimer-kór, Parkinson-kór, Lou Gehrig (ALS) betegség, a retinitis pigmentosa és a vakság más okait is korán felismerik, és a betegséget még azelőtt meggyógyítják mielőtt az észrevehető funkcióromlással járna.
- amelyben gerincvelő sérülések nem jelentenek maradandó bénulást, mert az idegrendszer úgy tudjuk programozni, hogy az képes az idegsejthálózataiban jelentkező hibákat kijavítani, és az izommozgást visszaállítani.
- ahol a drogfüggőség és az alkoholizmus nem teszi tönkre többé emberek életét, mert léteznek könnyen hozzáférhető kezelések, amelyek megállítják azt a folyamatot, amely az addiktív anyagok iránti csillapíthatatlan vágy és az elvonási tünetek kialakulásához vezet.
- amelyben a mentális megbetegedésre hajlamosító genetikai és környezeti kockázati tényezők jól ismertek, így pontos diagnosztikus vizsgálatok és célzott terápiák - gyógyszeres kezelések, tanácsadás és megelőző beavatkozások - széles körben elérhetők és használatosak.
- amelyben az idegrendszer fejlődéséről szerzett ismereteinkből olyan alaposak, hogy segíteni tudunk a gyerekeknek abban, hogy minél könnyebben tanuljanak, és hatékonyan küzdhetünk az öregedéssel járó betegségekkel szemben is.
- amelyben mindennapjainkat nem keseríti meg a depresszió és az szorongás, és az egyre javuló gyógykezelések segítségével hatékonyan küzdhetünk az ilyen betegségek ellen.

Ez a jövőkép valótlannak vagy utópisztikusnak tűnhet, de tudnunk kell, hogy az idegrendszeri kutatások rendkívül izgalmas korszakában élünk. Az elmúlt évtized tudományos eredményei jóval túlmutatnak a korábbi elképzeléseken. Az idegrendszer működéséről szerzett ismereteinket olyan mértékben bővültek, hogy már azon a szinten állunk, amelyen az eddigi elméleti ismeretek könnyen átalakíthatók gyógyításban is alkalmazható gyakorlati eljárásokká.

A különböző neurológiai rendellenességek és betegségek gyógyítását célzó stratégiák és technológiákat kidolgozás már el is kezdődött. A meglévő eredmények alkalmazásával és terápiás célok kijelölésével hatékony kezelések, egyes esetekben pedig már teljes gyógyuláshoz vezető gyógymódok kidolgozása is várható.

A rengeteg új ismeret, amellyel az idegtudomány a közelmúltban gazdagodott, ugyanakkor arra is rávilágít, hogy még mennyi mindent nem tudunk. Ezért nagyon fontos, hogy folytassuk az elkezdett alapkutatásokat az élő szervezetek működésének minél job megismerése érdekében. Olyan komplex kérdéseket kell megfogalmazni, amelyekből kiindulva újabb tudományos felfedezésekhez fognak születni.

Különböző tudományterületeken dolgozó öb ezer klinikus és elméleti kutató összehangolt munkája eredményeként a molekuláris szerkezetek, a gyógyszerkutatás, a genomika, az agyi képalkotás, a kognitív tudományok és a klinikai vizsgálatok területén olyan hatalmas ismeretanyag halmozódott fel, amelyekből kiindulva a neurológiai rendellenességek és megbetegedések új kezelési lehetőségei dolgozhatók ki. Tu-

dósokként, nem csak saját kutatási területünkön akarunk előrehaladni, hanem együtt akarunk működni más tudományterületek művelőivel is, ki akarjuk aknáztatni az interdiszciplináris együttműködés lehetőségeit is.

A küldetésünk sikeres megvalósításához elengedhetetlen a nyilvánosság bizalma a tudomány iránt. A cél érdekében, fel kell ismernünk a nyilvánosság és a kutatók közti párbeszéd fontosságát, hiszen az agykutatás etikai és szociális következményeivel is számolni kell.

A Dana Szövetség az Agykutatásért és az Európai Dana Szövetség az Agyért idegtudósok olyan közösségét képviseli, akik hajlandók elkötelezni magukat céljaik megvalósítása érdekében, mint ahogy azt korábban is tették 1992-ben New York-ban, Cold Spring Harbor-ban, ahol az amerikai kutatási programot indították el. Ezt 1997-ben az újonnan alakuló európai csoport is követte. Mindkét csoport az eddigi eredményekre építve kíván továbbfejlődni. Új célokat tűzünk ki, amik megmutatják, mit tudunk elérni a következő időszakban és a távolabbi jövőben. Azáltal, hogy el tudjuk képzelni vagyunk, milyen hasznot fognak hozni az idegtudományi kutatások az emberiség számára, felgyorsíthatjuk azt a fejlődési folyamatot, amely céljaink eléréséhez vezet.

A Célok

Küzdeni az Alzheimer-kór romboló hatása ellen

Alzheimer-kórban az amyloid fehérje apró darabjai halmozódnak fel és válnak toxikussá az idegsejtek számára. A fehérje felhalmozódásának biokémiai és genetikai mechanizmusát állatkísérletekben már leírták. Az állatkísérletek eredményei alapján új gyógyszereket és hatékony vakcinákat fejlesztettek ki annak érdekében, hogy megakadályozzák a toxikus anyagok felhalmozódását, illetve, hogy meggyorsítsák az eltávolításukat. Az új gyógyeljárásokat hamarosan humán kísérletekben is kipróbálják, annak reményében, hogy a betegség emberben is hatékonyan kezelhetővé válik.

Megtalálni a Parkinson-kór leghatékonyabb kezelését

A dopamin rendszerre ható gyógyszerekkel kitűnő eredménnyel kezelhetők a Parkinson-kór motoros rendellenességei. Sajnos, sok betegnél 5-10 év után ez a kezelés hatástalanná válik. Ezért az új gyógyszerfejlesztések célja a dopamin-rendszerre ható kezelések hatékonysági idejének a meghosszabbítása, és a betegséget okozó szelektív idegsejt pusztulás csökkentése. Akik számára a gyógyszeres kezelések eredménytelenek, azoknak valószínűleg olyan sebészi beavatkozások jelentenek majd megoldást, mint a mély agyi stimuláció. Az agyi képzőanyagok új formái lehetőséget adnak arra, hogy a kezelések során nyomon kövessük vajon a kezelés valóban jótékony hatású-e az idegsejtekre illetve azok hálózatokba való szerveződésére.

A stroke esetek csökkentése és a stroke kezelésének hatékonyabbá tétele

A szívbetegségek és az agyvérzés előfordulása nagymértékben csökkenne, ha az emberek letennének a dohányzásról, koleszterin szintjüket csökkentenék, testmozgással és megfelelő étrenddel megőriznék normális testsúlyukat, és kezeltetnék cukorbetegségüket. A stroke bekövetkezése esetén, a gyors felismeréstől és kezeléstől várható jelentős javulás és kisebb mértékű rokkantság kialakulása. Szükség van azonban, olyan új kezelési módok kifejlesztésére, amelyekkel még tovább csökkenthető az akut agyvérzés hatása az idegsejtekre. További cél, az agy alkalmazkodó képességének job megismerése révén olyan új rehabilitációs eljárások kidolgozása, amelyek további javulást eredményezhetnek.

A kedélybetegségek, a depresszió, a skizofrénia, a bipoláris magatartászavarok kezelésének hatékonyabbá tétele

Habár ezeknek a betegségeknek a hátterében álló néhány gén megismerése nagy előrelépést jelentett a tudományban, egészen biztosra vehetjük, hogy a humán genom teljes feltérképezése még számos gént fog azonosítani ezekkel a betegségekkel kapcsolatban. A génműködés mechanizmusának ismerete az agyban kiegészülve új képalkotási technikákkal lehetővé fogja tenni azt, hogy pontosabban megértsük azokat az okokat, amelyek miatt a kedélyállapotért és a gondolkodásért felelős idegsejthálózatok működése elromlik. Mindez, a betegek pontosabb diagnosztizálását, hatékonyabb gyógykezelést és új gyógyszerhatóanyagok kifejlesztését fogja majd eredményezni.

Az epilepszia genetikai és neurobiológiai okainak feltárása, és gyógykezelésének fejlesztése

Az epilepszia genetikai eredetének és a rohamok idegi mechanizmusának megértése lehetőséget ad megelőző diagnózisra és célzott terápiára. Hatékony kezelési lehetőségeket az elektromos és sebészeti technikák ígérnek.

Új és hatékony módszerek kidolgozása a sclerosis multiplex kezelésére és megelőzésére

Először jelentek meg gyógyszerek, amelyekkel befolyásolni lehet a sclerosis multiplex lefolyását. Az új gyógyszerek amelyek a szervezet immun reakcióit módosítják, tovább fogják csökkenteni a rohamok gyakoriságát és súlyosságát is. További munka szükséges még ahhoz, hogy meg tudjuk állítani az idegrostok pusztulása által kiváltott fokozatos funkcióromlást.

Hatékonyabb módszerek kidolgozása az agydaganatok kezelésére

Az agy daganatos megbetegedései közül sokat igen nehéz kezelni, különösképpen a rosszindulatúakat, illetve a test más szöveteiből származó agyi áttéteket. A pontosabb diagnosztist segítő képalkotó módszerek, a sugárterápia, a gyógyszeres terápia különböző módjai és a genetikai markerek szolgáltatathatják az alapját annak, hogy új terápiás módszereket is ki tudjunk majd a jövőben fejleszteni.

Agy és gerincvelő sérülésekből való felépülés lehetőségeinek javítása

Az egyes kezelések az alapján értékelhetők, hogy milyen mértékben tudják csökkenteni sérült szövetek mennyiségét közvetlenül a sérülés után, illetve milyen mértékben fokozzák új idegi kapcsolatok kialakulását. Állatkísérletekben már kipróbált olyan módszerek, amelyek fokozzák az agy regenerációs képességét és elhalt vagy sérült idegsejtek pótlását hamarosan klinikai kipróbálásra fognak kerülni. Olyan mikrochip technológián alapuló elektronikus protézisek fejlesztése van folyamatban, amelyekkel befolyásolni lehet az ideghálózatok működését és javítani a benult végtagok mozgásképességét.

A fájdalomcsillapítás új lehetőségeinek a kidolgozása

A fájdalom nem marad kezelhetetlen orvosi probléma. A fájdalom okainak és idegi mechanizmusainak vizsgálata olyan eszközöket ad a kutatók kezébe, ami lehetőséget teremt a fájdalomcsillapítás hatékonyabb és célzottabb módszereinek kifejlesztésére.

A függőség kezelése agyi folyamatok befolyásolása révén

A kutatások során már azonosították a függőség ismert formáinál szerepet játszó idegi rendszereket, illetve klónozták már az ismert drogok receptorait is. Olyan képalkotási módszerek kifejlesztése, amelyeknek a segítségével azonosíthatjuk azokat a neurobiológiai mechanizmusokat, amelyek a normális agyat függővé teszik, képessé fognak bennünket tenni arra, hogy olyan kezeléseket fejlesszünk ki, aminek a segítségével kompenzálni vagy akár visszafordítani fogjuk tudni a drogok hatásait.

A stressz, a szorongás és a depresszió kialakulásának a hátterében álló agyi mechanizmusok jobb megismerése

Mentális egészségnél nélkül nincs jó életminőség. Stressz, szorongás és depresszió nemcsak az egyes emberek életét rombolja, de az egész társadalomra is rossz hatással van. Ha jobban megismerjük az emberi test stresszre adott válaszait, és azokat az idegi hálózatokat, amelyek a szorongás és depresszió kialakulásáért felelősek, akkor képessé fogunk válni arra, hogy hatékonyabb megelőzési és gyógykezelési módokat fejlesszünk ki, annak érdekében, hogy csökkentjük ezeknek a betegségeknek mind az egyénre mind a társadalomra gyakorolt hatásait.

A Stratégia

A genomikai kutatások eredményeinek alkalmazása

A humán genomot felépítő gének teljes szekvenciája rövidesen mindenki számára hozzáférhetővé fog válni. Ennek segítségével 10-15 éven belül meg tudjuk majd határozni milyen gének aktívak az agy egyes régióiban adott funkcionális állapotban életkortól függően, az embrionális lélettől kezdve a gyermekkorban, serdülőkorban és felnőttkorban is. Lehetőségünk lesz azonosítani milyen gének változnak, így meg tudjuk majd mondani, hogy a nekik megfelelő fehérjék hiányzanak -e, vagy abnormálisan működ-

nek számos neurológiai és pszichiátriai betegségben. Ez a megközelítés máris lehetővé tette olyan betegségek genetikai hátterének a meghatározását, mint a Huntington-kór, spinocerebellaris ataxia, az izom dystrophia, vagy a fragilis-X szindróma.

A gének felfedezésének egész folyamata és klinikai diagnosztikai alkalmazása a neurológia és a pszichiátria átalakulását ígéri, és egyben napjainkban az idegtudományok egyik legnagyobb kihívását jelenti. Szerencsére a microarray vagy "gén chip" technológia alkalmazása nagyban gyorsítja ezt a folyamatot, és hatékony eszközt biztosít mind a diagnosztikában mind az új gyógyítási eljárások tervezésében.

Az idegrendszer fejlődéséről szerzett ismereteink alkalmazása

Az agy fejlődése során, magzati kortól a halálig, meghatározó állomásokon megy keresztül, mindeközben változó és befolyásolható mértékű növekedés és sérülékenység jellemzi. A fejlődéstani betegségek, mint az autizmus, a figyelemzavar és a tanulási nehézségek, kezelési stratégiáinak fejlesztéséhez az idegtudományok szolgáltatni fogják az idegrendszer fejlődésének a mainál részletesebb ismeretét. Mivel a fejlődés olyan szakaszainak, például a serdülő kornak vagy az időskornak, is megvannak a sajátos problémái, így, annak megértése, hogyan változik az agy ezekben a periódusokban, segíthet új kezelési eljárások kidolgozásában.

Az idegi plaszticitásban rejlő mérhetetlen lehetőségek kihasználása

Az idegrendszer plaszticitásának – az agy azon tulajdonsága, hogy képes önmagát újramodellezni és áthangolni – kiaknázása óriási előrelépést jelentene a neurodegeneratív betegségek kezelésében, és az agyi funkciók javításában egészséges és kóros állapotokban egyaránt. A következő tíz évben, a sejterápiák és az idegsejtek újraképződésének egyre job megismerése új távlatokat fog nyitni a stroke, gerincvelői sérülések és a Parkinson-kór kezelésében.

Bővíteni kell ismereteinket arról, hogy mi tesz bennünket emberré.

Hogyan működik az agy? Idegtudósok eljutottak arra a pontra, amikor feltehetik – és lassacskán meg is válaszolhatják - ezt a nagy kérdést.. Melyek azok a folyamatok és idegrendszeri neuronhálózatok, amelyek képessé tesznek bennünket az emlékezésre, a figyelemre, az érzéseket és érzelmek kifejezésére, a döntésképeségre, a beszédre és kreativitást kölcsönöznek nekünk? Az agy egységes működési elméletének kidolgozása nagy lehetőségek kínál az emberi képességek kiszélesítésében.

Az eszközök

Sejtpótlás

Sérülést vagy betegséget követően, a felnőtt ember idegsejtjei nem képesek újraképződni, nem képesek helyettesíteni az elvesztett sejteket. Olyan módszerek, amelyek kihasználják az idegi őssejtek (az idegsejtek előalakjai) azon képességét, hogy új idegsejteké tudnak differenciálódni, forradalmasíthatják az idegrendszeri betegségek

kezelési lehetőségeit. Idegi őssejtek átültetése, amit már állatkísérletekben sikeresen végrehajtottak, hamarosan kivitelezhetővé válik humán klinikai kipróbálásokban is. A jelenleg folyó kutatásokban arra keresik a választ, hogy miként lehet ezeknek a sejtek a fejlődésének irányítani, hogyan lehet őket a megfelelő helyre irányítani, és hogyan lehet őket a megfelelő kapcsolatok kialakítására készíteni.

Az idegrendszer önjavító mechanizmusai

Az idegrendszer saját "önjavító" mechanizmusait használva - egyes esetekben idegsejtek, máskor idegrostok újraképzésével – az agy képes saját hibáinak kijavítására. Annak a lehetősége, hogy ezeket a képességeket fokozni lehet, reményt ad arra, hogy a gerincvelői és agyi sérülésekből fel lehet épülni.

A neurodegenerációt gátló vagy megelőző módszerek

Sok betegség, mint például a Parkinson-kór, az Alzheimer-kór, a Huntington-kór és az ALS az agy bizonyos területein lezajló idegsejt degeneráció következménye. A jelenleg alkalmazott kezelések, amelyek befolyásolják olyan betegségek tüneteit, mint a Parkinson-kór, egyáltalán nem hatnak az idegsejtek pusztulásának folyamatára. Azok a vizsgálatok, amelyek bővítik a sejtek elhalásának mechanizmusaival kapcsolatos ismereteinket, segíthetnek bennünket olyan módszerek kidolgozásában, amelyek segítségével megállíthatóvá válhat a neurodegeneratív betegségekben az idegsejtek elhalásának folyamata.

Az agy génkifejeződési mintázatát módosító eljárások

Kísérleti állatok agyában már sikerült egyes gének kifejeződését serkenteni, illetve gátolni. Huntington kórt vagy ALS-t okozó humán mutáns géneket már használnak olyan állatkísérletekben, amelyeknek a célja az idegsejt degeneráció megelőzése és ezzel a neurodegeneratív betegségeket megelőző eljárások fejlesztése. Hasonló módszereket alkalmazó vizsgálatok már számos adatot szolgáltatnak az idegrendszer fejlődéséről, a tanulásról és az emlékezésről. Ezek a módszerek egy teljesen új megközelítést tesznek lehetővé, aminek a segítségével sokkal hatékonyabban lehet tanulmányozni a normális és abnormális agyi folyamatokat, mint ahogyan az korábban lehetséges volt. Idővel, a kapott eredményeket klinikailag is hasznosítani lehet majd idegrendszeri betegségek gyógyításában.

Képalkotó módszerek fejlesztése

Figyelemre méltó fejlődés történt olyan képalkotó módszerek kidolgozásában, amelyeknek a segítségével vizsgálni lehet az agy szerkezetét és működését. Ha kifejlesztünk olyan technikákat, amellyel képesek leszünk az agy működését olyan gyorsan és pontosan nyomon követni, ahogyan az események az agyban követik egymást, akkor lehetőségünk lesz az agyi működések valós-idejű leképezésére. Az ilyen technikák lehetővé teszik a gondolkodásért, a tanulásért és az érzelmek kialakításáért felelős agyi területek behatárolását.

Működésképtelen idegi pályák pótlása elektronikus eszközökkel

Idővel sikerülhet sérült idegpályákat helyreállítani az agyban. Micro-computerekkel és multi-elektrod lemezek beültetésével – amelyek lehetővé teszik az agy működésének monitorozását és ezeknek a jeleknek a közvetítését a gerincvelő, motoros idegek vagy közvetlen az izmok felé – lehetővé válhat a sérült agyrészek funkciójának mesterséges pótlása.

Új eljárások a gyógyszerfejlesztésben

A szerkezeti biológia, a genomika és a computerizált kémia fejlődése lehetővé teszi számos új gyógyszerhatóanyag kidolgozását, melyek közül sok hasznosulhat majd a klinikai gyakorlatban. A vizsgálati módszerek fejlődésével, gyors tesztelési eljárások és gén chipek alkalmazásával néhány évről néhány hónapra csökkenthető az az idő, ami eltelik a gyógyszerhatóanyag kifejlesztése és klinikai kipróbálása között.

Elkötelezettségünk, a Laborasztaltól a Betegágyig

Ma az idegtudományi kutatások előtt soha nem látott lehetőségek tárultak fel. Ismereiteink soha nem-látott mértékben bővültek az agyi funkciókról, a betegségek keletkezéséről és lefolyásáról. Eszközök és technikák kifinomult tárháza áll rendelkezésünkre, hogy felgyorsítsuk az agykutatást és az eredmények klinikai alkalmazását.

Mint kutatóknak, az a célunk, hogy ez a fejlődés folytatódjon a „laborasztalon”. Annak érdekében, hogy képesek legyünk olyan súlyos idegrendszeri megbetegedésekkel is felvenni a harcot, mint az Alzheimer-kór, stroke vagy a Parkinson-kór, az alapkutatások folytatása meghatározó jelentőségű, ugyanis csak erre építkezve lehetséges a klinikusokkal karöltve új kezelések és gyógykezelések kidolgozása. A mi felelősségünk folytatni a kutatásokat és megnyerni ehhez a nyilvánosság támogatását.

Kötelességünk továbbá, érthető formában bemutatni a nyilvánosságnak a tudományos kutatások azon területeit, amelyeknek közvetlen humán vonatkozásai is vannak. A laboratóriumi munkán túl elengedhetetlen megtennünk a következő immár klinikai lépést, a nyilvánosság bevonásával; a tudomány eredményeit hasznosítanunk kell valódi és hatékony gyógykezelések formájában „betegágy” mellett.

Vizsgálati eszközeink egyre kifinomultabbá válásával felmerül annak a lehetősége is, hogy ezekkel a lehetőségekkegyesek vissza is élhetnek. Fontos, hogy felismerjük az érthető félelmet attól, hogy az agykutatás eredményeit felhasználva a tudósok ma már képesek megváltoztatni agyunk és viselkedésünk meghatározó tulajdonságait, megváltoztatva azt, ami emberré tesz bennünket. Folyamatosan fenn kell tartanunk a közvélemény bizalmát a tudósok függetlenségében és a klinikai kipróbálások binztonságosságában; ez az alkalmazott kutatások sarokköve.

A tudomány eredményeinek hasznosítása a mindennapi életben mindig nagy kihívás. Az emberek nemcsak arra kíváncsiak, hogy mit és hogyan kutatunk, hanem arra is, hogy miért fontos ez számukra. Különösen fontos az, hogy eloszlassuk a nyilvánosság aggályait az agy egyre jobb megismerésével együtt járó veszélyekkel és etikai kérdésekkel

kapcsolatban. A megfelelő tájékoztatás és a kételyek eloszlatása egyformán nagyon fontos, hiszen akik neurológiai vagy pszichiátriai betegséggel küszködnek, szeretnék teljes mértékben kiaknázni az agykutatás vívmányait.

Az agykutatók küldetése messze túlmutat az agykutatáson magán. Közös felelősségünk, hogy közérthető nyelven elmondjuk az embereknek, hol tart a tudomány, és bemutatassuk, hogy az új vizsgálati eszközök és módszerek hova fejleszthetik a kutatást. Mi, mint a Dana Szövetség és az Európai Dana Szövetség tagjai örömmel veszünk részt ebben a munkában. Így indulunk az új évtized reményei és kemény munkája felé, mindig együttműködve a nyilvánossággal.

Az EDAB Tagjai

AGID Yves*

Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France

AGUZZI Adriano

University of Zurich, Switzerland

ANDERSEN Per*

University of Oslo, Norway

ANTUNES João Lobo

University of Lisbon, Portugal

AUNIS Dominique

INSERM Strasbourg, France

AVENDAÑO Carlos

University of Madrid, Spain

AZOUZ Rony Ben-Gurion

University of the Negev, Israel, TM

BADDELEY Alan

University of York, UK

BARDE Yves-Alain*

University of Basel, Switzerland

BATTAGLINI Paolo

University of Trieste, Italy, TM

BELMONTE Carlos

Instituto de Neurociencias,
Alicante, Spain

BENABID Alim-Louis

INSERM and Joseph Fourier
Universtiy of Grenoble, France

BEN-ARI Yehezkel

INSERM-INMED, Marseille, France

BENFENATI Fabio

University of Genova, Italy

BERGER Michael

University of Vienna, Austria

BERLUCCHI Giovanni*

Università degli Studi di Verona, Italy

BERNARDI Giorgio

University Tor Vergata-Roma, Italy

BERTHOZ Alain*

Collège de France, Paris, France

BEYREUTHER Konrad*

University of Heidelberg, Germany

BJÖRKLUND Anders*

Lund University, Sweden

BLAKEMORE Colin*

University of Oxford, UK

BOCKAERT Joel

CNRS, Montpellier, France

BORBÉLY Alexander

University of Zurich, Switzerland

BRANDT Thomas

University of Munich, Germany

BRUNDIN Patrik

Lund University, Sweden

BUDKA Herbert

University of Vienna, Austria

BUREŠ Jan*

Academy of Sciences, Prague,
Czech Republic

BYSTRON Irina

University of Saint Petersburg, Russia

CARLSSON Arvid

University of Gothenburg, Sweden

CASTRO LOPES Jose

University of Porto, Portugal

CATTANEO Elena

University of Milan, Italy

CHANGEUX Jean-Pierre

Institut Pasteur, Paris, France

CHERNISHEVA Marina

University of Saint Petersburg, Russia

CHVATAL Alexandr
Institute of Experimental Medicine ASCR,
Prague, Czech Republic

CLARAC François
CNRS, Marseille, France

CLARKE Stephanie
University of Lausanne,
Swiss Society for Neuroscience, TMP

CLEMENTI Francesco*
University of Milan, Italy

COLLINGRIDGE Graham*
University of Bristol, UK
British Neuroscience Association
president, P

CUÉNOD Michel*
University of Lausanne, Switzerland

CULIC Milka
University of Belgrade, Yugoslavia

DAVIES Kay*
University of Oxford, UK

DEHAENE Stanislas
INSERM, Paris, France

DELGADO-GARCIA José Maria
Universidad Pablo de Olavide, Seville,
Spain

DEXTER David
Imperial College London, UK, TM

DE ZEEUW Chris
Erasmus University,
The Netherlands, TM

DICHGANS Johannes
University of Tübingen, Germany

DIETRICHES Espen
University of Oslo, Norway, TM

DOLAN Ray
University College London, UK

DUDAI Yadin*
Weizmann Institute of Science,
Rehovot, Israel

ELEKES Károly
Hungarian Academy of Sciences,
Tihany, Hungary

ESEN Ferhan
Osmangazi University, Eskisehir,
Turkey

EYSEL Ulf
Ruhr-Universität Bochum, Germany

FERRUS Alberto*
Instituto Cajal, Madrid, Spain

FIESCHI Cesare
University of Rome, Italy

FOSTER Russell
University of Oxford, UK

FRACKOWIAK Richard*
University College London, UK

FREUND Hans-Joachim*
University of Düsseldorf, Germany

FREUND Tamás
University of Budapest, Hungary

FRITSCHY Jean-Marc
University of Zurich, Switzerland

GARCIA-SEGURA Luis
Instituto Cajal, Madrid, Spain

GISPEN Willem*
University of Utrecht, The Netherlands

GJEDDE Albert*
Aarhus University Hospital, Denmark

GLOWINSKI Jacques
Collège de France, Paris, France

GRAUER Ettie
Israel Institute of Biological
Research, Israel, TM

GREENFIELD Susan
The Royal Institution of Great Britain, UK

GRIGOREV Igor
Institute of Experimental Medicine,
Saint Petersburg, Russia

GRILLNER Sten*
Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

HAGOORT Peter
E.C. Donders Centre for Cognitive
Neuroimaging, Nijmegen,
The Netherlands, TM

HARI Riitta*
Helsinki University of Technology,
Espoo, Finland

HARIRI Nuran
University of Ege, Izmir, Turkey

HERMANN Anton
University of Salzburg, Austria

HERSCHKOWITZ Norbert*
University of Bern, Switzerland

HIRSCH Etienne
Hôpital de la Salpêtrière, Paris,
France, French Neuroscience Society, P

HOLSBOER Florian*
Max-Planck-Institute of Psychiatry,
Germany

HOLZER Peter
University of Graz, Austria

HUXLEY Sir Andrew*
University of Cambridge, UK

INNOCENTI Giorgio
Karolinska Institute, Stockholm,
Sweden

IVERSEN Leslie
University of Oxford, UK

IVERSEN Susan*
University of Oxford, UK

JACK Julian*
University of Oxford, UK

JEANNEROD Marc*
Institut des Sciences Cognitives, Bron,
France

JOHANSSON Barbro
Lund University, Sweden

KACZMAREK Leszek
Nencki Institute of Experimental Biology,
Warsaw, Poland

KASTE Markku
University of Helsinki, Finland

KATO Ann
Centre Médical Universitaire, Geneva,
Switzerland

KENNARD Christopher
Imperial College School of Medicine,
UK

KERSCHBAUM Hubert
University of Salzburg, Austria

KETTENMANN Helmut
Max-Delbrück-Centre for
Molecular Medicine, Berlin, Germany

KORTE Martin
Technical University Braunschweig,
Germany

KOSSUT Malgorzata*
Nencki Institute of Experimental Biology,
Warsaw, Poland

KOUVELAS Elias
University of Patras, Greece

KRISHTAL Oleg*
Bogomoletz Institute of Physiology,
Kiev, Ukraine

LANDIS Theodor*
University Hospital Geneva, Switzerland

LANNFELT Lars
University of Uppsala, Sweden

LAURITZEN Martin
University of Copenhagen, Denmark

LERMA Juan
Instituto de Neurociencias, Alicante,
Spain

LEVELT Willem*
Max-Planck-Institute for Psycholinguistics,
Nijmegen, The Netherlands

LEVI-MONTALCINI Rita*
EBRI, Rome, Italy

LIMA Deolinda
University of Porto, Portugal

LOPEZ-BARNEO José*
University of Seville, Spain

LYTHGOE Mark
University College London, UK, TM

MAGISTRETTI Pierre J*
University of Lausanne, Switzerland

MALACH Rafael
Weizmann Institute of Science,
Rehovot, Israel

MALVA Joao
University of Coimbra, Portugal,
Portuguese Society for Neuroscience,
TMP

MARIN Oscar
Universidad Miguel Hernandez - CSIC,
Spain

MATTHEWS Paul
University of Oxford, UK

MEHLER Jacques*
SISSA, Trieste, Italy

MELAMED Eldad
Tel Aviv University, Israel

MOHORKO Nina
University of Ljubljana, Slovenia, TM

MOLDOVAN Mihai
University of Copenhagen, TM

MONYER Hannah*
University Hospital of Neurology,
Heidelberg, Germany

MORRIS Richard*
University of Edinburgh,
Scotland; President of FENS

MOSER Edvard
Norwegian University of Science
and Technology

NALECZ Katarzyna
Nencki Institute of Experimental Biology,
Warsaw, Poland

NALEPA Irena
Polish Academy of Sciences, TM

NEHER Erwin
Max-Planck-Institute for Biophysical
Chemistry, Göttingen, Germany

NIETO-SAMPEDRO Manuel*
Instituto Cajal, Madrid, Spain

NOZDRACHEV Alexander
State University of Saint Petersburg,
Russia

OERTEL Wolfgang*
Philipps-University, Marburg, Germany

OLESEN Jes
Glostrup Hospital, Copenhagen,
Denmark; Chairman European Brain
Council

ORBAN Guy*
Catholic University of Leuven, Belgium

PARDUCZ Arpad
Institute of Biophysics, Biological
Research Centre of the Hungarian
Academy of Sciences, Szeged, Hungary

PEKER Gonul
University of Ege Medical School,
Izmir, Turkey. Turkish Neuroscience Society, P

PETIT Christine
Institut Pasteur & Collège de France,
Paris

POCHET Roland
Université Libre de Bruxelles, Belgium

POEWE Werner
Universitätsklinik für Neurologie,
Innsbruck, Austria

POULAIN Dominique
Université Victor Segalen, Bordeaux,
France

PROCHIANTZ Alain
CNRS and Ecole Normale Supérieure,
France

PYZA Elzbieta
Jagiellonian University, Krakow, Poland

RAFF Martin*
University College London, UK

RAISMAN Geoffrey
Institute of Neurology, UCL, London, UK

REPOVS Grega
University of Ljubljana, Slovenia.
Slovenian Neuroscience Association
(SINAPSA), TMP

RIBEIRO Joaquim
Alexandre University of Lisbon, Portugal

RIZZOLATTI Giacomo*
University of Parma, Italy

ROSE Steven
The Open University, Milton Keynes, UK

ROTHWELL Nancy
University of Manchester, UK

RUTTER Michael
King's College London, UK

SAKMANN Bert
Max-Planck-Institute for Medical
Research, Heidelberg, Germany

SCHWAB Martin*
University of Zurich, Switzerland

SEGAL Menahem
Weizmann Institute of Science,
Rehovot, Israel

SEGEV Idan
Hebrew University, Jerusalem, Israel

SHALLICE Tim*
University College London, UK

SINGER Wolf*
Max-Planck-Institute for Brain
Research, Frankfurt, Germany

SKALIORA Irini
Biomedical Research Foundation
of the Academy of Athens, TM

SMITH David
University of Oxford, UK

SPERK Günther
University of Innsbruck, Austria

STAMATAKIS Antonis
University of Athens, Greece, TM

STEWART Michael
The Open University, UK

STOERIG Petra*
Heinrich-Heine University, Düsseldorf,
Germany

STOOP Ron
University of Lausanne, Switzerland, TM

STRATA Pierogiorgio*
University of Turin, Italy

SYKOVA Eva
Institute of Experimental Medicine
ASCR, Prague, Czech Republic. Czech
Neuroscience Society, P

THOENEN Hans*
Max-Planck-Institute for Psychiatry,
Germany

TOLDI József
University of Szeged, Hungary

TOLOSA Eduardo
University of Barcelona, Spain

TSAGARELI Merab
Beritashvili Institute of Physiology,
Tbilisi, Republic of Georgia

VETULANI Jerzy
Institute of Pharmacology, Krakow,
Poland

VIZI Sylvester*
Hungarian Academy of Sciences,
Budapest

WALTON Lord John of Detchant*
University of Oxford, UK

WINKLER Hans*
Austrian Academy of Sciences, Austria

ZAGREAN Ana-Maria Carol
Davila University of Medicine
and Pharmacy, Romania, TM

ZAGRODZKA Jolanta
Nencki Institute of Experimental Biology,
Warsaw, Poland, TM

ZEKI Semir*
University College London, UK

ZILLES Karl*
Heinrich-Heine-University, Düsseldorf,
Germany

* Original signatory to the EDAB
Declaration

P = Full Member and NSS president

TMP = NSS president term member

TM = BAW Term member

TARTALOM

Bevezetés	5
Carlos Belmonte, M.D., Ph.D. az International Brain Research Organization elnöke	
Új Utak a Függség Kialakulásának Kutatásában	9
Floyd E. Bloom, M.D.	
Függség: A Függség Pályarendszereinek Feltérképezése	15
Elizabeth Norton Lasley	
Az Alzheimer-kór Kutatásának Új Irányai: Sikerek és Nehézségek	25
Tom Valeo	
A Schizfrenia Hatékonyabb Kezeléséért: Szerencsés Véletlen és Tudomány	37
Hakon Heimer	
Agy-Gép Kapcsolatok: Sci-fi Elképzések Megjelenése a Klinikumban	47
Brenda Patoine	
Az Elhízás Által Okozott Probléma: Amikor a Hormonjaink Becsapnak Bennünket	57
Scott Edwards	
A Poszt-traumás Stressz Detegség és a Traumás Agysérülés: A Sérült Agy Gyógyítása	65
Kayt Sukel	
Áttekintés: 2008 Egyéb Fontos Eredményei	77
John Timmer	
Jegyzetek	89
A Dana Szövetség az Agykutatásért Szándéknyilatkozat, Célok, és Tagság	99
Az EDAB Tagjai	108



**A
Dana
Szövetség
az
Agykutatásért**