

Agykérget beidegző kolinerg pályák vizsgálata

A hippocampusz agykéregi terület, amelynek fő feladata a tanulási és memóriefolyamatokat kialakítása és a térbeli térképezés. A hippocampusz belső információáramlását számos ponton módosítják különböző kéregalatti bemenetek, melyek külső (környezeti) és belső (motivációs, érzelmi) információkat hordoznak. Az egyik ilyen alapvető kéregalatti bemenetet az agy elülső-alsó részén lévő bazális előagy területén elhelyezkedő, az acetilkolin ingerületátvivő anyagot tartalmazó ún. kolinerg sejtek felszálló rostjai adják. Ezek dúsán beidegzik az agykérgi területeket és hozzájárulva az agykéreg általános aktivációjához olyan alapvető viselkedési elemeket határoznak meg, mint a figyelem, motiváció, memóriefolyamatok vagy az alvás-ébrenlét ciklus. A kolinerg rendszer kóros elváltozása meghatározó szerepű az Alzheimer-kórban, és megfigyelhető a poszttraumás stressz szindróma (PTSD) valamint figyelemhiányos zavarok (ADHD) esetén is, így működésének pontos feltárása nélkülözhetetlen ezen rendellenességek megértéséhez és eredményes kezeléséhez. Régóta ismerjük, hogy az agykéreg különböző területeit a bazális előagy helyileg elkülönülő, meghatározott kolinerg magcsoportjai idegzik be. Előzetes vizsgálataink során azonban felfedeztük, hogy a hippocampuszt nem csak az eddig ismert kolinerg magcsoport idegzi be, hanem egy másik magból is kap masszív kolinerg bemenetet. A projektünk célja feltárni ennek az új, eddig nem ismert pályának a szerepét. Anatómiai-, és elektrofiziológiai módszerekkel, valamint viselkedési tesztekkel felhasználva megvizsgáljuk, hogy az új pálya mely hippocampális sejtcsoportokat célozza meg, azokra milyen hatással van, használ-e egyéb ingerületátvivő anyagot az acetilkolinon kívül és milyen viselkedési elemeket szabályoz. Azt is megvizsgáljuk, mely agyterületek idegzik be a két kolinerg sejtpopulációt, amiből következtethetünk arra, milyen információk feldolgozásában vesz részt a két pálya. Összehasonlítjuk a két pálya ingerlésének/gátlásának hatását különböző állapotokban. Célunk megérteni, miért alakult ki a hippocampus területén kettős kolinerg beidegzés. A kísérletekhez génmódosított egereket használnánk fel, amelynek célzottan a különböző kolinerg magjaiba olyan specifikus, ugyanakkor ártalmatlan pályajelölő vírusokat adunk be, amelyekkel szeletíven megjelölhetjük, valamint ingerelni/gátolni tudjuk a hippocampuszba tartó kolinerg rostokat. Emellett ún. optikai szál és elektróda agyi beültetésével szeretnénk mesterségesen befolyásolni ezeknek a kolinerg sejteknek a működését, valamint mérni annak hatását. Az állatokat mélyaltatásba helyezve, műtéti beavatkozás során juttatjuk ezeket az anyagokat, ill. berendezéseket a megfelelő agyterületre, a túlélési időt követően pedig szintén mélyaltatás előzi meg az állatok feláldozását. Kísérleteinkhez öt év alatt összesen maximum 245 állatot tervezünk felhasználni, melyből 89 állat mérsékelt (vírusbeadás)-, 156 állat pedig súlyos minősítésű beavatkozáson (optikai szál és elektród beültetés) esik át. A kísérletek végén az állatok agyszövetén többféle anatómiai vizsgálatot végzünk, ezáltal is csökkentve a használt állatszámot. Statisztikai módszerekkel határozzuk meg az eredmények értékelésére még elegendő, minimális kísérleti állatszámot. A tervezett kísérletes munkát maximális állatorvosi felügyelet mellett végezzük és az állatok számára minimalizáljuk a diszkomfort érzetet. Az állatokat a kísérlet előtt, alatt és után is gondos megfigyelés alatt tartjuk. A beavatkozásokat a szakma szabályait követve, gyakorlott személyek végézik. Az állatok mozgékonyágát, étvágyát, és szemeit figyeljük, amikor megállapítjuk, rendben felépültek-e egy-egy beavatkozás vagy kísérlet után, mindenfajta állapotromlás nélkül.