

Kognitív sérülékenység poszttraumatikus stressz zavarban

A traumatikus élmények (pl. súlyos sérüléssel járó, illetve erőszakos események) átélését követően kialakuló, a központi idegrendszer működésének zavarában gyökerező tünetegyüttes a poszttraumás stressz zavar (PTSD), mely azonban csupán a traumát átélő személyek egy kisebb részében (10-30%) jelenik meg. A tünetegyüttes kialakulására való sérülékenység agyi mechanizmusai egyelőre kevésbé ismertek. Klinikai tanulmányok szerint PTSD-ben jelentős kognitív változások láthatóak, azonban felmerült, hogy ez nem csupán következménye, hanem oka is lehet a zavarnak. A kognitív jellemzők és ezek neurobiológiai háterrének oki szerepe azonban nem tisztázott. Ennek fő oka, hogy a trauma hatásait nehezen lehet hosszú távon nyomon követni emberek esetében, különösképpen a

traumát megelőzően, így az PTSD kialakulására való hajlam oki tényezői egyelőre rejtve maradtak. Jelen projektünkben laboratóriumi rágszálókon végzett kísérletekkel tervezzük feltárni, hogy a traumát megelőző emocionális, valamint kognitív jellemzők milyen módon hajlamosítanak egy egyedet PTSD-szerű tünetek kialakítására egy trauma átélését követően. Vizsgálatunk során patkányok és egerek több csoportját komplex magatartásvizsgálat-sorozatban teszteljük (szorongás, munkamemória, figyelem, térbeli tájékozódás, magatartási kontroll), majd egy egyszeri elektromos sokksorozat alkalmazásával szimuláljuk a traumatikus stresszhelyzetet. Ezután a trauma következtében kialakuló PTSD tüneteket mérjük, különösképpen a túlzott félelmi válaszok kialakulását, mely attól túlzó, hogy biztonságos környezetben is megjelenik és nem gyengül (kioltódik) biztonságos jelzések hatására sem, azaz stabilan hosszan fennmarad. Összességében meghatározzuk melyik pre-trauma magatartási-kognitív jellemzők jelzik előre a túlzott félelmi jellemzők kialakulását traumát követően (jelző kognitív markerek azonosítása).

A sérülékeny egyedek neurobiológiai jellemzőinek feltárására részletes génexpressziós vizsgálatokat, illetve fehérjéket jelölő módszereket alkalmazunk a félelmi válaszokat szabályozó ideghálózatokban (amigdala, hippokampusz, prefrontális kéreg). Ezek során főképp olyan mechanizmusokat próbálunk azonosítani, amit a klinikai terápiák alkalmazni tudnak, azaz a félelmi kioltódást segítő magatartásterápiák hatékonyságát fokozhatják: ilyen célpontok például a neurális plaszticitást befolyásoló mechanizmusok. Az így azonosított célpontokat farmakológiai és ún. optogenetikai technikák segítségével teszteljük (fokozzuk vagy gátoljuk működésüket), ezzel ellenőrizve, hogy milyen mértékben vesznek részt a sérülékenység kialakulásában. Farmakológiai tesztelés során előzetesen, altatásban végzett ún. sztereotaxiás műtéti eljárás során 20-30 μm átmérőjű kanült ültetünk a kísérleti alanyok azonosított agyi régiójába, majd a kanülről keresztül farmakológiai szert juttatunk ezen régióba. Optogenetikai tesztelés során előzetesen, altatásban végzett ún. sztereotaxiás műtéti eljárás során módosított vírusok segítségével fényérzékeny ioncsatornákat juttatunk célzott agyterület idegsejtjeibe, ahol ezeket a sejteket egy előzetesen mély altatásban beültetett optikai szálon keresztül megvilágítva aktiváljuk/gátoljuk magatartási tesztek során (félelmi reakciókat mérve), így vizsgálva annak hatását a PTSD-szerű tünetekre. Ezen a módon részleteiben feltárjuk a PTSD-re való fogékonyság hátterében álló idegrendszeri folyamatokat, mely potenciálisan segítheti hatékonyabb terápiás kezelések kifejlesztését.

Vizsgálatainkat a helyettesítés, csökkentés és finomítás (3R) elveinek szem előtt tartásával végezzük: 1) helyettesítés: A jelen projektben vizsgálandó magatartás-idegéletteni jelenségek komplexitása ún. *in vivo* élő állatmodell használatát kívánja meg, ezért vizsgálatainkat rágcsálókön végezzük; 2) csökkentés: felhasználandó kísérleti alanyok számát statisztikai módszereken alapuló előzetes becslés szerint úgy alakítottuk ki, hogy kísérleteink során a lehető legkevesebb, de megfelelő következtetések levonásához elegendő kísérleti alanyt használjunk fel. Mindez alapján a projekt 4 éve alatt összesen 909 patkány, illetve 96 egér egyed felhasználását tervezzük; 3) finomítás: a kísérleteket megelőzően az állatokat kézhez szoktatjuk a kézbevétel okozta stressz elkerülésének érdekében. A műtéteket mélyaltatásban végezzük, azok alatt és azokat követően biztosítjuk a fájdalomcsillapítást, illetve a kiszáradás, kihűlés és fertőzések elkerülését, mindezt folyamatos omnitorozás és állatorvosi felügyeletet mellett.