

Patkányokban valproát kezeléssel kialakított autisztikus elváltozás vizsgálata túlélő agyszelet preparátumokban

Napjainkban az autisztikus spektrum betegséggel diagnosztizált gyermekek száma nagymértékben növekszik, becsült érték szerint 8 éves kor alatt ma meghaladja az egy százalékot. A növekvő érték részben betudható a pontosabb vizsgálatoknak, de valószínűleg valóban emelkedik az érintettek száma. Az állapot kialakulásának hátterében részben genetikai okok állnak, de egyre inkább bizonyítást nyer a különböző környezeti hatások szerepe is. Jellemzően az agyi kapcsolatrendszerek fejlődése módosul, több kapcsolat stabilizálódik az idegsejtek között, az agyi aktivitás alapvetően a serkentés irányába tolódik el. Mivel az epileptikus állapotban is túlsúlyba kerül az idegi serkentés, nem meglepő, hogy míg az epileptikus érintettség kb. egy százalékos az átlag lakosság körében, az autisztikus betegséggel diagnosztizáltak esetében ez elérheti a 40 %-ot is.

Kísérleteink célja az, hogy autisztikus állapotot kialakítva patkány utódoknál vizsgáljuk az állapot súlyossága és az epileptikus aktivitás iránti érzékenység összefüggését. A patkány anyákat egy egyébként epilepszia ellenes gyógyszerként alkalmazott szer, a valproát, szakirodalomban meghatározott adagjával kezeljük, ezzel modellezve a környezeti hatásokat. Ez hatással lehet az utódok idegrendszerének fejlődésére, befolyásolhatja a kialakuló kapcsolatokat. A megszületett utódokon ránézésre nem feltétlenül látszódik a kezelés hatása, de sok esetben jelenik meg görbült farok, esetlegesen végtagtorzulás. A tervezett vizsgálatokban először többféle tesztet alkalmazva az utódok viselkedését, érzékszervi fejlettségét vizsgáljuk. Ezek a vizsgálatok nem okoznak ártalmat a kispatkányoknak, a spontán egyedi viselkedés, a társas viselkedés megfigyelésén alapulnak, ill. bizonyos érzékszervek (látás, hallás, egyensúlyérzékelés) megfelelő időbeni fejlődését tesztelik oly módon, hogy hang (pl. taps) hallatára mennyire rezzen össze az állat vagy lecsúszik-e egy lejtős lapon. Vizsgáljuk bizonyos reflexek fejlettségét is, pl. hogy kulcsingerként ható golyókat milyen gyorsan rejt el a forgácsban. A viselkedési tesztek elvégzése után túlélő agyszelet preparátumokat készítünk a

túlatlatott állatok agyából. Az ilyen jellegű preparátumok lehetőséget adnak az autista egyedekből származó mintákban az agykérgi hálózatok fokozott érzékenységének hátterében álló folyamatok elemzésére. Egy állat agyából több vizsgálati preparátum készíthető, eleget téve a 3R követelményeknek, ezzel a felhasznált egyedek száma jelentősen csökkenthető. Terveink szerint az egy agyból készített szeletek 3-3 különböző mérési rendszerben kerülnek párhuzamosan tesztelésre, mivel laboratóriumunkban többféle mérőrendszer áll rendelkezésre, melyeken egyidőben folyhatnak a vizsgálatok. Az aktivitásmérések mellett az idegi átvivó anyagok receptorainak mennyiségi változását is tervezzük elemezni, mivel a különböző receptor altípusok arányának változása is hozzájárulhat az agykérgi érzékenység megváltozásához. Ismert, hogy a fiúk és a lányok érintettsége eltérő, így kísérleteinkben külön vizsgálati csoportot alakítunk ki a hím és a nőstény utódok tesztelésére. Az is vizsgálatunk tárgya, hogy a kialakult problémák mennyire csak a gyermekkor jellemzői, ill. mennyire marad fenn az esetlegesen eltérő működés a felnőtt korban is. Ennek megfelelően összességében kb. 150 db fiatal és felnőtt, kezelésen átesett és kontroll patkány kerül elemzésre. Az egysejt aktivitás mérésekben az egyedi idegsejtek membrántulajdonságaiban bekövetkező eltéréseket tanulmányozzuk, sokelektrodás elvezetési rendszerben pedig a hálózati működésben bekövetkező változásokat elemezzük. A módszer segítségével az agyi aktivitás terjedése, az idegi működés szinkronizáltsági állapota vizsgálható. A mikroelektrofiziológiai vizsgálatokkal párhuzamosan szövettani festési kísérletekkel tervezzük meghatározni az egyes receptor alegységekben bekövetkező mennyiségi eltéréseket is, ami hozzájárulhat a megváltozott érzékenységhez. Ezek a technikák lehetőséget adnak különböző hatóanyagok tesztelésére is. Kísérleteink során tanulmányozzuk egy ismert, specifikus serkentő idegi átvivóanyag receptor szerepét is a túlserkentés csökkentésében. Amennyiben hatékonyan találjuk a gátló anyagot, az autisztikus-epileptikus állapotok kezelésére vonatkozóan is nyerünk adatokat esetleges gyógyszerfejlesztési vonatkozásban. Ezek az elemzések irányt mutathatnak a gyógyszerfejlesztés területén is.

