

A prefrontális kéreg és az amigdala magok helyi, egymásközi és agykéreg alatti kapcsolatrendszerének anatómiai és élettani vizsgálata

11. A projekt nem szakmai jellegű összefoglalója:

A veszélyeket előrejelző környezeti tényezők felismerése egy alapvető tanulási folyamatot igényel, ami elengedhetetlen az egyén fennmaradása céljából. Ugyanolyan fontos, hogy ha egy külső inger nem jelent már veszélyt, akkor ezt is megtanuljuk, mintegy kioltva a félelemmel kapcsolatos emléknymot. Az asszociatív tanulás ezen formája szorosan köthető az agykéreg ún. prefrontális régiójához. Az egyén integritását fokozottan veszélyeztető, traumatikus események hatására az averzív emléknymot kioltása lassabban, részlegesen, vagy egyáltalán nem történik meg, rontva az elszenvedő alany életminőségét. Legsúlyosabb esetben ez pszichiátriai körképek, pl. poszt-traumatikus stressz betegség kialakulásához vezethet. Ilyenkor sérül a prefrontális kéreg funkciója. Az ingerekhez kötött félelmi memórianyomok kialakulása és kioltása egy ősi idegrendszeri mechanizmus, ami kísérletes állatmodelleken jól tanulmányozható. Célunk, hogy felderítsük azokat a kéreg alatti, bazális előagyi szabályozó mechanizmusokat, melyek szerepet játszanak a prefrontális kéregi, félelemmel kapcsolatos tanulási folyamatokban, a memórianyomok kialakulásakor és kioltásakor. Kutatásainkban szeretnénk tisztázni a kéreg alatti pályarendszer sejt- és hálózatszintű összeköttetéseit a prefrontális kéreggel, szabályozási mechanizmusait, és a félelmi reakcióban megnyilvánuló viselkedésre, tehát a tanulás hatékonyságára gyakorolt hatásait. Ezek az eredmények segíthetnek megérteni, mi állhat a traumatikus események hatására bekövetkező prefrontális kéregi funkcióvesztésben, és közvetett úton hozzájárulhatnak a poszt-traumatikus stressz betegség új terápiás módszereinek kidolgozásához.

A prefrontális kéregbe vetítő bazális előagyi magcsoport pontos helyének meghatározásához pályajelölési módszereket alkalmazunk. Ehhez az egerek agyába mély altatás alatt jelölőanyagokat injektálunk a koponyájukon fűrt kis lyukon keresztül. A műtét végén, a koponyán a bőrt az altatás mellett lidokainos helyi érzéstelenítést is alkalmazva összevarrjuk. A műtét után az egerek fájdalomcsillapító- és gyulladáscsökkentő injekciót kapnak. Az egerek a műtétből felébredve 3-5 napig túlélnek, ezután mélyaltatásban fixáljuk az agyukat és szövettanilag feldolgozzuk a vetítő pálya anatómiai jellemzése céljából.

A következő lépésben a bazális előagyi vetítés idegéletteni jellemzéséhez a prefrontális kéregből preparált túlélő agyszleteken végzünk élettani kísérleteket. Ezekhez a kísérletekhez, a bazális előagyi gátló pálya szelektív jellemzése érdekében genetikailag módosított egerek bazális előagyába vírust injektálva az adott gátlópályába fényre aktiválható ioncsatornákat juttatunk. A műteti eljárás az előző kísérletben leírttal megegyezik. Az ioncsatornák bedüslésének érdekében a műtött egerek 3-4 hétig túlélnek, majd mélyaltatásban levágjuk a fejüket, és az agyukból 5-8 órán át mesterségesen életben tartott szleteket készítünk, melyeken idegéletteni méréseket végzünk. A bazális előagyi gátló pálya beidegzésének sajátosságait a prefrontális kéregben a vetítő rostok fényvel történő megvilágításával tudjuk vizsgálni.

Ezt követően tanulmányozzuk a bazális előagyi vetítés szerepét a prefrontális kéregben a félelemmel kapcsolatos tanulási folyamatokban. Ehhez, az előző pontban leírtakhoz hasonlóan fényre aktiválható csatornákat juttatunk a vizsgált vetítő pályába. 2-3 hét után az egerek prefrontális kéreg fölé optikai szálakat helyezünk be, így a bazális előagyi vetítő pályát fényvel tudjuk aktiválni vagy inaktiválni a tanulási folyamat különböző pontjain. A sejtaktivitás detektálásához elektródokat ültetünk be a prefrontális kéregbe. Az optikai szálak és elektródok rögzítése a koponyához csavarokkal és fogászati cementtel történik. 1 héttel később az egereket pár napos hozzászoktatás után egy pavlovi tanulási tesztnel vetjük alá. Ebben az egerek egy adott hang hallatán enyhe elektromos sokkot kapnak. Ezt a kondicionálást 5-7 szer ismétljük. A sokk nagyságát a tanulóshoz szükséges legkisebb értékre állítjuk be. Másnap az egereket egy teljesen új környezetbe helyezve teszteljük, hogy sokk nélkül, ugyanazt a hangot hallva, mutatnak-e félelmi reakciót, vagyis megtanulták-e, hogy a hang veszélyt jelez. További 2 napon keresztül az új környezetben ismételve a hangokat, sokk hiányában az egerek megtanulják, hogy ugyanaz a hang többé már nem jelez veszélyt, így a félelmi reakciójuk csökken. A bazális előagyi vetítés aktiválása és gátlása a tanulási folyamat különböző szakaszaiban segít felderíteni ezen idegpálya jelentőségét a félelmi tanulási helyzetekben. A kísérletek végén az egerek agyát mélyaltatásban fixáljuk a szövettani feldolgozáshoz.