

2008 AZ AGYKUTATÁS LEGÚJABB EREDMÉNYEI



Bevezetés:

Eve Marder, Ph.D.

Kognitív képességeink és a művészet:

Eddig nem ismert összefüggéseket sejtetnek a felfedezések
Michael S. Gazzaniga, Ph.D.

A mélyagyi ingerlésben rejlő egyre nagyobb lehetőségek
Mahlon R. DeLong, M.D., a Thomas Wichmann, M.D.

THE EUROPEAN DANA ALLIANCE FOR THE BRAIN

Végrehajtó Bizottság

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 Alliance for the Brain Inc publication prepared by EDAB, the European subsidiary of DABI

TARTALOMJEGYZÉK:

Bevezetés	5
Irtta: Eve Marder, Ph.D. az Idegtudományi Társaság (Society for Neuroscience) Elnöke	
A Kognitív Képességeink és a Művészet: Eddig nem ismert összefüggéseket sejtetnek a felfedezések	9
Irtta: Michael S. Gazzaniga, Ph.D.	
Mélyagyi ingerlésben rejlő egyre nagyobb lehetőségek	15
Irtta: Mahlon R. DeLong, M.D., és Thomas Wichmann, M.D.	
Az Agykutatás Legújabb Eredményei, 2007	19
Gyermekkorban megjelenő rendellenességek	21
Mozgászavarok	29
Az idegrendszer sérülései	37
Neuroetika	45
Neuroimmunológia	51
Fájdalom	59
Pszichiátriai kórképek, viselkedési rendellenességek és szenvedélybetegségek	65
Érzékelés és testi működések	73
Őssejtek és az idegsejtek keletkezése	79
Gondolkozás és emlékezet	85
Megjegyzések	92
A Dana Szövetség hitvallása, célok és tagság	105
Függelék	114

BEVEZETÉS

Írta: Eve Marder Ph.D | az Idegtudományi Társaság Elnöke



Az alábbiakban olyan kutatási eredményekkel ismerkedhetünk meg, amelyek alapvető fontossággal bírnak, miközben éljük életünket és szembesülünk a jövő kihívásaival, saját magunk és családunk számára is. Merészen gondolkodó és elfogulatlan kutatók számára ezek az eredmények messzemenő távlatokat nyithatnak.

Mint kutató abban a kiváltságos helyzetben vagyok, hogy a legalapvetőbb problémákkal foglalkozhatok az idegtudományok területén, mint például a homeosztatisz szabályozás (idegi funkciók stabil fenntartása az élet során). Munkám során tapasztaltam, hogy ez azon kutatók számára is fontos és érdekes, akik inkább a klinikai problémák iránt érdeklődnek, pl. az epilepszia iránt. Mint leánygyermek, ugyanakkor csodálattal figyelhettem, ahogyan édesapám felépült egy közlekedési balesetben szerzett súlyos agyi sérülésből. Csodáltam, hogy egy 76 éves agy milyen mértékben volt képes újra felépíteni önmagát. Ma, 7 évvel később, az első találkozás alapján senki sem mondaná meg, hogy valaha is bármi történt volna édesapámmal.

A felépülés tökéletes bizonyíték az emberi agy azon egészen kivételes képességére, hogy milyen nagy mértékben képes helyreállítani önmagát különböző agyi sérülések után és mindemellett persze sebészeink tehetségét is dicséret illeti. Ugyanakkor az eset rávilágít arra, hogy mily keveset tudunk az agyunkban zajló regeneratív folyamatokról. Egyetlen agykutató számára nincs kétségbe ejtőbb dolog, mint végignézni egy közeli barátot vagy családtagot, ahogyan agyi sérüléssel vagy betegséggel küzd, s közben tudatában lenni annak, hogy mily csekély a jelenlegi ismeretünk. Éppen ezért nagyon örülök minden olyan eredménynek, ami előreviszi az agykutatást, olyanoknak, mint amelyekkel az alábbi füzetben is megismerkedhetünk.

Mint kutató egy Bölcsészettudományi Karon oktatók, kurzusom címe. „Az Idegtudományok Alapjai” melyben az alap kutatások teljes skáláját lefedem az idegtudományok területén, beleértve a klinikai orvoslásban való alkalmazhatóságot is. Mint pedagógus úgy gondolom, hogy elegendő példával szolgálhatunk arra az elképesztően sok munkára és energiára, amellyel kutatók különböző témákban látszólag haszontalan és érthetetlen részletekre keresték a választ, majd a kapott eredmények alkalmazása alapvetően megváltoztatta a klinikai gyakorlatot. A kísérleti eredmények alább található gyűjteménye hasonló meglepéssel tölt el. Számos példát olvashatunk itt, amelyben, alaptudományban dolgozó kutatók hosszú évek munkája során olyan fontos eredményekre jutottak, amelyek jelentős mértékben hozzájárultak az emberi életminőség javulásához.

Életünk egyik nagy rejtélye, hogy milyen mértékben és hogyan határozza meg életünket a családi háttér. Hogyan lehetséges az, hogy egyes családokban felnövő gyerekekből festők, más családok leszármazottaiból muzsikusok, ismét másokból táncosok lesznek. Azt mindannyian tudjuk, hogy családokon belül különböző mértékben adódik tovább a művészetekre való hajlam és a művészetek gyakorlása. Vajon csak a genetikának köszönhető ez a különbség, vagy annak, hogy kora gyermekkorunkban más és más hatások érnek bennünket? Esetleg mindkét tényező közrejátszik a végkifejletben? Az is városi legenda, hogy a matematikusok és fizikusok általában jó zenei érzékkel rendelkeznek. De vajon tényleg létezik egy olyan agykérgi kapcsolat, amely egyaránt segíti a logikus tényszerű gondolkodásmódot és a zenei érzéket? Ha a gyermekeink érdeklődését megpróbáljuk a művészetek felé terelni, vajon segítjük a gyerek más területen való kognitív fejlődését is? Ilyen és ehhez hasonló kérdések megválaszolásának céljából állt össze a Dana Szövetség keretein belül a művészettel és megismerés-tudománnyal foglalkozó célcsoport (Arts and Cognition, továbbiakban: Művészetek és Kognitív Képességek).

A gyermekkori fejlődési rendellenességek úgymint autizmus, figyelem hiányos hiperaktivitás, vagy a szellemi fogyatékoság a legszívfacsaróbb neurológiai problémák közé tartoznak. A felnőtteket érintő neurodegeneratív betegségek: Huntington-kór, Parkinson-kór, Alzheimer-kór szintén súlyos gondot jelentenek. Ezek közül néhány betegség kialakulását mára már jobban értjük. Napjainkban derült fény a betegségek kialakulásában fontos szerepet játszó genetikai folyamatokra. Évtizedes munka gyümölcserát arathatjuk le most, mikor genetikai ismereteink már elég gazdagok és genetikai eszköztárunk elég fejlett ahhoz, hogy a különböző gének kölcsönhatásait az összetett emberi kórképek tükrében vizsgáljuk. Hasonló a helyzet az agydaganatokkal kapcsolatban. Napjainkra már jól ismerjük azokat a sejtekben zajló jelátviteli útvonalakat, amelyek a rákos sejtek osztódását és növekedését szabályozzák. Így sokkal nagyobb eséllyel fejleszthetünk ki hatékony terápiákat gliomák és más daganatos megbetegedések ellen.

Édesapám agyát egy gyors sebészeti beavatkozás mentette meg. A stroke-kal (agyví vérellátási zavar következtében beálló működési zavar) foglalkozó kutatások területén is jelentős előrelépés történt, amelyet ebben a számban is hangsúlyozunk. Ezek az eredmények azt is alátámasztják, hogy stroke és az átmeneti ishemiás (oxigén hiányos) roham után milyen fontos az idejében történő beavatkozás, annak érdekében, hogy minél nagyobb mértékben meg tudjuk őrizni agyunk épségét. Minél gyorsabban történik a beavatkozás, látszólag annál kisebb lesz a neurológiai elváltozás.

Sok betegség esetében nagyon nehéz az állat modellekben talált eredményeket és ezek alapján született hipotéziseket átültetni a humán klinikai gyakorlatba. Kiválóan tervezett és nagyon szigorúan kontrollált klinikai kísérletek szükségesek ennek a véghezviteléhez. Sok esetben ugyanakkor nagyon nehéz biztosítani, a klinikai kísérletek megfelelő kivitelezését. Ezért a Nemzetközi Mozgalom a Paralysis Gyógyításáért (International Campaign for Cures of Spinal Cord Paralysis) kidolgozott egy új kritériumrendszert, amely szigorúan szabályozza a betegekben végzett vizsgálatokat és

a klinikai kísérletek kiértékelését. Ezek a kritériumok, a neurológiai és pszichiátriai kísérletek minden olyan területén elengedhetetlenek, ahol nem pontosan ismert az új kezelés valamennyi hatása és mellékhatása.

Számos tudományterületen robbanásszerű növekedés történt az elmúlt év során. Ezek közül egy a neuroetika, egy viszonylag új tudományterület. Az „American Journal of Bioethics” folyóirat évente már három számot is szentel a neuroetikának. 2007-ben négy témát is különleges figyelem kísért: a hazugságvizsgáló készülékek üzleti alapokra való helyezését, a mélyagyi stimuláció alkalmazását a depresszió kezelésében, a genetikai vizsgálatokat szenvedélybetegségek esetén és az agyi képzőanyag eljárássokat. Az új technológiák fejlődése ezeken a területeken számos, előre nem várt eredményt hozott az agyi rendellenességek diagnosztizálásában és kezelésében. Ezzel egy időben az összejt kutatás területén is figyelemreméltó haladás történt. Ez az előrelépés az összejt kutatás terén csökkentheti azt a félelmet, amely a humán embriókból nyert összejtek felhasználását övezi.

Az immunrendszerünk és idegrendszerünk közti kapcsolat is egyre kézzelfoghatóbbá válik. Ennek legnyilvánvalóbb példája a sclerosis multiplex (SM). Sclerosis multiplexben szenvedőkben genetikai és környezeti faktorok egy olyan immunreakciót váltanak ki, amely során az immunrendszerünk megtámadja az idegsejtek mielinborítását. Nemrégiben közölt tanulmányok már hangsúlyozzák az immunrendszerünket szabályzó gének és a SM kockázata közötti kapcsolatot. Egy érdekes kutatás pedig, a D vitamin, a napnak való kitettség (ami növeli a D vitamin szintjét), az immunrendszer és a SM közötti fontos kapcsolatra világított rá. Bizonyos krónikus fájdalmak megértésében is fontos lehet az immunrendszer.

A krónikus fájdalmak kialakulásához vezető folyamatot még nem ismerjük. Elképzelhető, hogy a krónikus fájdalom kialakulása során a kezdeti sérülésekre olyan hibás válaszokat ad szervezetünk, amelyek ahelyett, hogy enyhítenék, meghosszabbítják a kezdeti sérülés lefolyását. Az erős krónikus fájdalom rendkívüli mértékben legyengítheti a páciens és gyakran nagyon nehéz megtalálni a hatékony kezelést. Ezért a krónikus fájdalom kialakulására vonatkozó új tudományos megközelítések, csakúgy, mint az új ötletek a gyógyításban, rendkívül hasznosak és különösen fontosak lennének. Ennek tipikus példája az, ahogyan a kutatók alternatívákat próbálnak keresni az opioid gyógyszerek hosszú távú használatára, hiszen azoknál túlságosan nagy a hozzászokás kockázata. Az egyik legígéretesebb új kezelési módszer, az idegsejtek stimulációja. Az eljárás során ingerlő elektródát helyeznek a gerincvelő közelébe vagy a perifériára és igyekeznek a fájdalom szignált még azelőtt meggátolni, mielőtt az elérné az agyat. Más területeken pedig a fertőzés hatására jelentkező láz hatásmechanizmusáról születtek ígéretes tanulmányok, új alapokra helyezve az alapvető sejtjelátviteli útvonalokról kialakult képünket és új távlatokat nyitva ezáltal a génmanipulációs kísérletek előtt, állati kísérletes modellekben.

Sajnos a leggyakoribb pszichiátriai betegségek, mint a schizofrénia, depresszió és a szenvedélybetegségek serdülőkorban és fiatal felnőttkorban jelentkeznek, pont abban az időszakban, amikorra ezeknek az embereknek késznek kéne állniuk, hogy a társadalom önálló és építő tagjaivá váljanak. A 2007-es kutatási eredmények egy paradigmaváltást hoztak ezeknek a betegségeknek a megértésében.

A kutatók már hosszú ideje próbálnak olyan molekulákat vagy biokémiai mechanizmusokat találni, amelyek önmagukban egyedül lennének felelősek ezeknek a betegségeknek a kialakulásáért. Most végre megértettük, hogy a gondolkodásban fellépő zavarok és hangulati rendellenességek az idegi hálózati-körök hibás kapcsolatainak a következményei. Ezek annak ellenére kialakulnak, hogy az idegsejtek mindegyike külön-külön tökéletesen működik. Az új képző- és génmanipulációs eljárások olyan gének vizsgálatára irányítják a figyelmet, amelyek a megfelelő idegi kapcsolatok kialakításában és fenntartásában játszanak szerepet. Ez a paradigmaváltás pedig új kezelési módok kidolgozása felé nyitja meg a lehetőséget. Ezek az új kutatási irányok segítenek megérteni azokat a kognitív betegségeket is, amelyek a neuronkörök bizonyos speciális elemeinek a sérüléséből adódnak; például olyan neurodegeneratív betegségekben, mint az Alzheimer-kór.

Az egyik legnagyobb gond ezeknek a pszichiátriai betegségeknek a kezelésében az emberek között lévő rendkívül nagy változatosság. A jövőre nézve az egyik legnagyobb reményünk, olyan gyógyszerek és kezelési módok kifejlesztése, amelyek az egyedi genetikai jellemzőkön alapulnak.

Sok fiatal kutatót az idegtudományok területére az igazi nagy kérdések vonzanak; olyanok, mint a tudat, az emberi gondolkodás struktúrája, konkrét agyterületek és képességeink közötti kapcsolatok (például a nyelvek használata, a zene élvezete és, más emberekhez fűződő kapcsolataink). A 2007-es kutatási eredmények közelebb hoznak minket ahhoz, hogy megértsük, hogyan működik agyunk; hogyan viselkednek a különböző idegi hálózatok a komplex megismerési folyamatok alatt.

Annak ellenére, hogy egyre többet tudunk agyunk működéséről, mind egészséges, mind kóros állapotban, minden egyes új ismeret egyben rávilágít arra, hogy mennyi mindent nem ismerünk és nem értünk. Például, mindannyian éreztünk már szellemi kimerültséget, de mégsem tudjuk, hogy mi a biológiai magyarázata, kiváltó oka a szellemi fáradtságnak. Mindannyian tisztában vagyunk azzal, hogy minden egyes személy agya különböző, különböző emlékképeket tárolunk és ennek függvényében az egymásnak és környezetünknek adott válaszreakcióink is egyediek. Ugyanakkor mégis hisszük, hogy alapvetően mindannyiunk idegrendszere ugyanazok a szabályok és mechanizmusok alapján működik. Tudjuk, hogy ezek a mechanizmusok olyannyira konzervatívak, hogy nemcsak az emberekre de az állatvilágra is igazak. Hogy hogyan tudjuk mégis megérteni saját egyedi emberi természetünket annak tudatában, hogy genetikai, molekuláris és biokémiai készleteink és mechanizmusaink azonosak, a jövőbeni munkánk legnagyobb kihívása.

KOGNITÍV KÉPESSÉGEINK ÉS A MŰVÉSZET: EDDIG NEM ISMERT ÖSSZEFÜGGÉSEKET SEJTETNEK A FELFEDEZÉSEK

Írta: Michael S. Gazzaniga, Ph.D.



2004-ben a DANA „Kognitív képességeink és a művészet” munkacsoportja egy projekt keretében összehívta az Egyesült Államok hét különböző egyetemén a kognitív idegtudományokkal foglalkozó kutatókat annak a kérdésnek a megválaszolására, hogy a művészeti képzettség miért társul olyan gyakran magasabb szellemi teljesítményekkel. Vajon egyszerűen csak arról van-e szó, hogy az okosabb emberek vonzódnak a művészetekhez, ahhoz, hogy zenét, táncot, színdarabot tanuljanak

vagy adjanak elő, vagy a művészetek korai gyermekkorban történő gyakorlása esetleg olyan változásokat idéz elő az agyban, melyek aztán más kognitív képességeket is megerősítenek.

A projekt megvalósítása során máris születtek olyan felfedezések, melyek közelebb vittek bennünket a művészeti tevékenységek gyakorlása és az agy egyéb területeken való tanulási képessége közötti lehetséges kapcsolatok megértéséhez. A kutatás olyan új adatokkal szolgált a művészeti képzés hatásairól, melyek további vizsgálatokra sarkallhatnak. Az előzetes eredmények reményt adnak arra, hogy hamarosan megérthetjük azt, hogy a művészeti képzés milyen hatást gyakorol agyunkra. Ezek az új ismeretek pedig hasznosak lehetnek a szülők, a tanulók, a pedagógusok, az agykutatók és a politikai döntéshozók számára mind személyes, mind intézményi szintű és politikai döntéseik meghozatalában is.

A kutatási programok részletei megtalálhatóak a mellékelt tudósításokban, melyek le is tölthetőek a www.dana.org weboldalról. Alább pedig röviden összefoglaljuk a kutatások főbb eredményeit.

1. Az előadóművészetek iránti érdeklődés olyan motiváció, amely egy hosszan fennálló, az előadás tökéletesítéséhez szükséges figyelmi állapotot eredményez. A figyelem ilyen módon való állandó gyakorlása pedig végül a teljesítménynek más kognitív területeken való tökéletesedéséhez is elvezet.

2. Molekuláris biológiai vizsgálatok olyan eredményekkel szolgáltak, amelyek segíthetnek megmagyarázni a művészetek iránt való érdeklődésben tapasztalható egyéni különbségek genetikai alapjait.
3. Konkrét kapcsolat áll fenn a magasabb szintű zenei képzettségünk és azon információ feldolgozó képességünk között, amelyet mind a munkamemória, mind a hosszú távú memória során használunk. A kapcsolat túlmutat a zenei képzettség területén.
4. Úgy tűnik, hogy a gyermekeknél kapcsolat van a zenei és a geometriai ábrázolás terén mutatott készség között; a numerikus reprezentáció más területein ezeket a kapcsolatokat nem sikerült kimutatni.
5. Kapcsolat van a zenei képzés és az olvasás tanulása, illetőleg az úgynevezett „sequence learning” között. A fonológiai tudatosság, mely a korai műveltség egyik kiemelkedő jelentőségű mutatója, kapcsolatban áll a zenei képesséssel.
6. Úgy tűnik, hogy a színjátszás fejleszti a memóriát a szemantikai információk manipulálására szolgáló készségek elsajátítása által.
7. A felnőttek saját maguk által bevallott esztétika iránti érdeklődése kapcsolatban áll a nyitottságuknak egy olyan alkati tényezőjével, amit a dopamin szintjét szabályzó gének befolyásolnak.
8. A hatékony megfigyelés által történő tánctanulás szoros kapcsolatban áll magával a fizikai gyakorlás révén való tanulással, mind a kivitelezésnek, mind pedig a komplex mozgássorozatot kialakító idegpályák aktivitásának a szintjén. A hatékony megfigyelés által történő tanulás áttevődhet más kognitív készségekre is.

A fent említettek jelentős előrelépést jelentenek a művészet és a kognitív képességek közti összefüggés megértésében. Ezeknek az eredményeknek az alapján új kérdéseket fogalmazhatunk meg. Vizsgálat tárgyává vált például, hogy a művészeti képzés fejleszti-e agyunk kognitív képességeit. A probléma oly széles érdeklődésre tart számot, hogy – mint ahogyan az már bizonyos szervi betegségekkel kapcsolatban előfordult – akár alátámaszthatatlan magyarázatok is szárnyra kaphatnak.

Nagyon nehézilyen komplex jelenségek közötti korreláció helyes értelmezése. A korreláció mutathat egyezést, párhuzamosságot, utalhat kiegészítő viszonyra vagy ellentétre. Érdekes lehet a korrelációkat megfigyelni, azonban csak a mechanizmusok megértése válhat a beavatkozások mozgatórugójává.

Habár a tudósoknak állandóan fel kell hívni a figyelmet a korreláció és az okozati összefüggés közti megkülönböztetés szükségességére, fontos megérteni, hogy az agytudomány területén a felfedezések gyakran kezdődnek a korrelációk felismerésével

– annak a felfedezésével, hogy valamely agyi aktivitás összhangban van valamilyen magatartási jelenséggel. De ahhoz, hogy el tudjuk dönteni melyik kutatás lesz eredményes, nagyon nem mindegy, hogy ez a korreláció gyenge vagy erős. Sok, itt idézett tanulmány szorosabbnak mutatta a korrelációkat, mint ahogy azokat korábban megfigyelték, ezáltal teremtve meg az alapjait annak, hogy a biológiai és agyi mechanizmusok megértésén keresztül felfedjük az összefüggéseket alátámasztó tényleges oksági magyarázatokat.

Továbbá, ahogyan a korreláció is lehet gyenge vagy erős, ugyanúgy az oksági viszony is lehet gyenge vagy erős. Az oksági viszonyokat illetően is felállíthatnánk oksági hipotéziseket, hasonlóan ahhoz a példához, hogy „a dohányzás rákot okoz”. Ehhez elegendőek lennének olyan véletlenszerű kísérletek is, amelyek megmutatnák, hogy a művészeti képzés fejleszti a gyerekek bizonyos kognitív mutatóit. Azonban az ilyen egyértelmű eredmények is csak gyenge oksági kapcsolatra utalnak mindaddig, amíg nem tudunk felmutatni legalább egyetlen olyan agyi tanulási mechanizmust, ami segít megérteni azokat a mechanizmusokat, amelyek a művészetekben történő optimális előrehaladást irányítják. Ugyanígy nem találtnánk választ arra sem, hogy milyen mechanizmusok felelősek azért, hogy fiatalokban az agyunk különösen érzékeny arra, hogy specifikus tapasztalatokat gyűjtsön.

Rengeteg értékes kutatás helyezhető, a szoros korreláción alapuló kapcsolat és a világos, egyértelmű bizonyítékokon alapuló oksági magyarázat közé. Olyan elmélet sugallta kérdésseltevés, amelyek kognitív idegtudományi módszereket alkalmaznak, túlléphetnek a pusztán hatékonyságra koncentrááló méréseken azáltal, hogy olyan kísérleteket terveznek, amelyek demonstrálják, hogy a művészeti képzés eredményeként végbemenő agyi változások miként gazdagítják egy ember életét. Ez a tapasztalat pedig miként tevődik át olyan területekre, amelyek aztán elősegítik más tudományterületek elsajátítását. Különböző tudományterületek közötti tanulmányok jelentősen növelhetik tudásunkat még akkor is, ha azok nem sejtes vagy molekuláris szinten zajlanak.

A „Kognitív képességeink és a Művészet” munkacsoportnak a tánc területén végzett vizsgálata jó példája ennek. Kutatásaikból az derül ki, hogy a tánc hozzájárul ahhoz, hogy a diákok nagyon jó megfigyelőkké váljanak. Azt találták, hogy a tánctanulás csupán azáltal is, hogy megfigyelik a táncot, nagyon sikeres lehet. A siker forrása az lehet, hogy nagy átfedés van agyunk azon területei között, amelyek a mozgás megfigyeléséért és megvalósításáért felelősek. Ez az átfedő felépítés nagyon fontos az egymást követő komplex mozgásformák megszervezésében. A jövőben tesztelni lehetne, hogy ez a hatékony megfigyelő képességünk átvihető-e más tanulási formákra is.

Mindenestre az agy összetett kapcsolási rendszere miatt okozati viszonyok biztos megállapítása rendkívül nehéz feladat. Az elmúlt három évben a DANA „Kognitív képességeink és a Művészet” munkacsoportja által végzett kutatások megalapozták az ilyen jellegű összefüggések megértéséhez szükséges ismereteinket, ami elengedhetetlen a továbblépéshez. Hisszük, hogy ezek az eredmények biztosítják azt a háttérrel, amire építeni lehet a jövőbeli kutatásokat. Úgy érezzük, hogy egy olyan új dimenzió nyílt meg az idegtudományok előtt, mely képes hozzájárulni az életminőség javításához.

Annak a felderítése, hogy a művészetek élvezete és művelése hogyan javítja a kognitív képességeinket, hatalmas lépés lesz annak tekintetében is, hogy hogyan fejlesztjük tanulási képességeinket, és hogyan tegyük az életünket élvezetesebbé és termékenyebbé. Alább számos javaslatot kínálunk a lehetséges kutatási irányokra az eddigiek folytatásaként.

1. Az említett tanulmányok kimutatták, hogy különböző művészeti formák, úgymint a zene, a vizuális művészetek, a dráma vagy a táncművészet, más és más idegi hálózatokat aktiválnak. A jövőbeli kutatások feltárhatják, hogy ezek a hálózatok milyen mértékben lehetnek önállóak vagy átfedők.
2. További adatokra van szükségünk arról, hogy milyen szintű motivációval kell egy művészeti tevékenységet végezni, hogy az gyors változást idézzen elő az idegi hálózatokban. Fel kell derítenünk, hogy ez a változás milyen mértékben lesz hatással kognitív képességünk más területeire.
3. Sokkal alaposabban fel kell tárnunk a kapcsolatot a zenei és vizuális művészetek, illetve a matematika bizonyos területei (pl. geometria) között. Ezt, a ma már rendelkezésünkre álló fejlett képalkotó eljárások nagymértékben segítik.
4. Tudjuk, hogy a különböző művészetek folyamatosan fokozott figyelmet követelnek az alkotótól. Ezért a belső motiváció (speciális művészeti ágak felé, pl. zene, vizuális művészetek) és az adott művészeti ág iránti folyamatos és fokozott érdeklődés közötti kapcsolatnak a vizsgálata (képalkotó eljárásokkal) rávilágíthat arra, hogy az adott idegi hálózatban történt változások jelentősebbek-e magasabb szintű motivációs állapot esetén.
5. Folytatódnia kell az olyan egyedi mutatók felderítésére irányuló kutatásnak, amelyek jelzik az érdeklődési irányokat és a művészeti képzések hatásait. Ehhez összetett vizsgálatokra van szükség, amelyekben felhasználásra kerülnek a már azonosított és feltételezhetően szerepet játszó gének. Továbbá meg kell, hogy történjen a teljes génállomány monitorozása.

A további kutatásoknak az alábbi kérdésekre is választ kell adniuk:

1. Milyen mértékben oksági a kapcsolat a zenei képzés, az olvasás és a mozgássorozatok elsajátítása között? Ha ez oksági, valóban történik-e változás az agyi hálózati struktúrákban?
2. Oksági-e a kapcsolat, a zenei képzés, a dráma és a memória folyamata között? Ha igen, a képalkotó eljárások alkalmasak-e arra, hogy meghatározzuk a kapcsolat mibenlétét az agyi hálózati struktúrák szintjén?

3. Mi a szerepe az alapos megfigyelésnek és az utánzásnak az előadó művészetekben. Valóban felkészíthetjük –e agyunk motoros kéréget egy bonyolult tánc sorozatra egyszerűen csak a mozgásmintázat megfigyelése vagy elképzelése révén? A céljaink eléréséhez szükséges belső fegyelem és kognitív képességek valóban átörökíthetők -e?

A projekt eredményei közé tartozik az is, hogy összegyűjtött számos kognitív tudománnyal foglalkozó vezető kutatót a világ minden tájáról. A feladat az volt, hogy a művészet és megismerés-tudomány területéről gyűjtsék össze és válogassák ki a korrelációkon alapuló megfigyeléseket és döntsék el, hogy ezek oksági viszonyokon alapszanak-e. A projekt új eredményei és konceptuális fejlődése tisztázta a további teendőket. A fent említett konkrét kutatási javaslatok, az eddigi projektek munkáinak az eredményei és biztos, hogy további érdekes lehetőségek is vannak. Ezeknek a lehetőségeknek a kiaknázása további elmélyült munkát igényel. A projekt eredményeként már sikerült azonosítani géneket, amelyek valószínűleg szerepet játszanak a különböző művészetek iránti fogékonyság kialakításában. Továbbá, megmutatták, hogy a kognitív fejlődés jelentkezhethet konkrét szellemi képességek javulásában, mint például geometriai levezetések könnyebb megértésében. Az adott kapcsolatok az agyi hálózatokban azonosíthatóak, és a különböző képességekkel ezeket meg lehet változtatni. Ezek a módosítások nem feltétlenül az agyi struktúrában, hanem inkább az észlelési módban bekövetkező változások (kognitív stratégiában), melyek különböző problémákat segíthetnek megoldani. Végül de nem utolsó sorban, számos bizonyíték gyűlt össze arra vonatkozólag, hogy a kora gyermekkori zenei képzés fejlettebb kognitív képességet eredményezhet egy máig még nem azonosított idegi mechanizmuson keresztül. Véleményem szerint ezek az eredmények figyelemre méltóak és nagy kihívást jelentenek.

A MÉLYAGYI INGERLÉSBEN REJLŐ EGYRE NAGYOBB LEHETŐSÉGEK

Írta: Mahlon R. DeLong, M.D. és Thomas Wichmann, M.D.



Bevezetés

Az elmúlt évszázad során, főként a hatékony orvosi kezelések hiányának köszönhetően, az idegsebészeknek jutott a feladat, hogy megpróbáljanak segíteni azokon a már reménytelen betegeken, akik akár Parkinson-kórban, tremorban vagy egyéb mozgászavarban szenvedtek. Ezért az idegsebészek elkezdték felfedezni a különböző agyi területek léziójának (kimetszésének) hatását. Ez a gyakorlat az 1950-es 1960-as években érte el a csúcspontját. Ugyanebben az időszakban különböző pszichiátriai betegségek és abnormális viselkedési zavarok kezelésére is előszeretettel alkalmaztak idegsebészeti módszereket. Majd, miután az 1960-as években bevezették a levodopa-t a Parkinson-kór kezelésére, illetve annak a hatalmas közösségi felháborodásnak a következtében, ami az idegsebészet túlkapásait kísérte, a következő évtizedekben a sebészeti beavatkozások száma jelentősen lecsökkent.

A történeti háttér ismeretében meglepőnek tűnhet, hogy az elmúlt évtizedben az idegsebészet újbóli virtuális reneszánszát élte, mind a pszichiátria, mind a neurológia területén. A sebészeti beavatkozások újjáéledését alapvetően az idegtudományokban bekövetkezett hatalmas fejlődés tette lehetővé. Mind a motoros kéreg struktúrájának, mind az idegrendszeri betegségek (pl. Parkinson-kór) megismerésében jelentős előrelépés történt. A főemlősökön végzett kutatások megmutatták, hogy a mozgási rendellenességek abnormális agyi aktivitás eredményei, amelyek diszkrét idegi-hálózatokhoz köthetők. Ilyen például a Parkinson-kór is. Nagyon pontosan célzott sebészeti beavatkozás során, ezeknek a hálózati köröknek számos ponton befolyásolható az aktivitása és ezáltal hatékonyan csillapíthatóak a tünetek.¹

Számos egyéb faktor is hozzájárult a sebészeti megközelítés újjáéledéséhez.

Például a rendelkezésünkre álló gyógyszerek nem elég hatékonyak és nem képesek az összes tünetet enyhíteni a krónikus pszichiátriai betegségek előrehaladott állapotában. Továbbá a gyógyszerek nem kívánatos mellékhatásokkal rendelkeznek. A betegségek egyre nagyobb publicitást kaptak és növekedett a betegről gondoskodó személyek száma is. Ma már minden esetben kikérik a betegek hozzájárulását a beavatkozásokhoz és figyelembe véve a beteg pszichikai állapotát egyéb a beteg jogait védő rendelkezéseket is alkalmaznak.

A ma alkalmazott legtöbb sebészeti eljárás célpontja a törzsdúcok rendszerére (bazális ganglion) irányul. Ez a kéreg alatti struktúra, anatómiailag különböző lefutású agyi hálózati körök résztvevője. Ezek a pályák az agykéreggel és a thalamus-szal is kapcsolatban állnak. Résztvesznek a mozgásban (motoros pályák), a kognitív funkciókban (asszociatív pályák) és az érzelmi - motivációs viselkedésben (limbikus rendszer).

Leegyszerűsítve a dolgot, a Parkinson-kór és a többi mozgási rendellenesség a motoros pályák abnormális aktivitásának köszönhető. Az asszociatív pályák vagy a limbikus rendszer a normálistól eltérő működése pedig pszichiátriai tüneteket és kóros viselkedést eredményez. Ennek megfelelően a mozgászavarban szenvedő páciensnél a sebészeti kezelés általában a motoros kéréget érinti, míg a neuropszichiátriai eseteknél a limbikus és asszociatív pályákat célozzák meg ezek a beavatkozások.

A sebészeti megközelítések új generációjából is kitűnik a mélyagyi stimuláció (Deep Brain Stimulation, DBS), mivel igen jelentős változásokat tud előidézni bizonyos neuronkörök aktivitásában. A mélyagyi ingerlést először mozgászavar kezelésére, tremornál alkalmazták az 1970-es években. Később, ahogy egyre célzottabban meg lehetett állapítani a kezelések célpontját, kiderült, hogy rendkívül hatékony a Parkinson-kór, illetve más mozgási rendellenesség gyógyításában is. A korábbi gyakorlattal ellentétben, mikor az agy bizonyos részeit eltávolították és ezáltal az agyi struktúráit végérvényesen megváltoztatták, a DBS során az elektromos ingerlést lokálisan alkalmazzák, a stimuláció pedig változtatható, sőt akár meg is fordítható.

Mélyagyi ingerlés során négy különböző kontaktussal ültetik be a stimuláló elektrodákat a megfelelő agyi területre. A programozható pulzus-generátor a bőr alá kerül, a szív pacemakeréhez hasonlóan a kulcscsont alá. A pulzus-generátorban be lehet állítani, hogy a célzott agyi területen folyamatosan stimuláljon. Be lehet állítani az optimális frekvenciát, amplitúdót és a pulzus időtartamát. A mélyagyi ingerlés igazi nagy előnye a reverzibilitás és a stimuláció változtathatósága. Míg a gyógyszeres kezelés a teljes agyra fejt ki hatását és kedvezőtlen melléhatások sokasága tapasztalható, addig a DBS előnye, hogy ingerlés során a valódi célelemet célozza meg, és ezáltal csökkenti a mellékhatások kialakulásának esélyét.

A mélyagyi stimuláció alkalmazása igazi lehetőséget jelent a betegek számára. Jelentős a javulás a mozgászavaroknál és a neuropszichiátriai kórképekben, de, hogy pontosan mi a hatás mechanizmusa, az a mai napig nem tisztázott. Először a kutatók arra gondoltak, hogy egyszerűen ugyanazt a hatást idézi elő, amit a lézió váltana ki. De ahogyan az új vizsgálatokból kiderült: a DBS nemcsak közvetlenül az ingerelt területen változtatja meg az aktivitás mintázatot, hanem a célzott területtel kapcsolatba hozható részeken is. A stimulált idegsejtek kilépő nyúlványain keresztül is továbbítható az ingerület, ahogyan az ingerelt területre belépő idegsejtekkel kapcsolatban lévő idegpályák is stimulálhatóak.

Mozgási Rendellenességek

Előrehaladott Parkinson-kóros betegeknek alkalmazzák leggyakrabban a mélyagyi ingerlést. Az előrehaladott Parkinson-kórt nyugalmi remegés (tremor), izommerevség (rigiditás) és meglassultág (bradikinézia) jellemzi. A tüneteket a dopamin szint csökkenése idézi elő. A dopamin egy idegi jelátvivő anyag (neurotransmitter) és csökkent szintje kihat a motoros pályák aktivitására.

A Parkinson-kór korai stádiumai még karban tarthatóak gyógyszeres kezeléssel. Azonban a gyógyszeres kezelés akaratlan mozgásokat (diszkinézia) válthat ki, illetve a gyógyszerhez való gyors hozzászokás korlátozza a kezelés hatékonyságát a betegség későbbi stádiumaiban. Két bazális ganglion – a nucleus subthalamicus és a globus pallidus belső része - motoros részén alkalmazott mélyagyi stimuláció megszünteti a Parkinsonos betegek mozgászavarait, csakúgy, mint a gyógyszeres kezelés miatt fellépő problémákat^{2,3}. A sebészeti beavatkozás során ritkán lép fel komplikáció, a páciensek 1-2 százalékánál fordul csak elő, míg a DBS hosszú távú előnye tagadhatatlan.

A mélyagyi stimulációnak számos más alternatív célpontja is lehet a - nucleus subthalamicus és globus palliduson - törzsdúcokon kívül, ezek jelenleg is intenzív kutatás alatt állnak. Ilyen például a nucleus tegmentalis pedunculopontinus. Ezek a célpontok nagyon ígéretesek lehetnek olyan súlyos Parkinsonos betegeknek, akiknek testtartása a kezelése során nem javul és egyensúlyi problémákkal is küzdenek. A DBS olyan mozgászavarú betegeknek is sikeresen alkalmazható, akik nem Parkinson-kórosak vagy nem tremorosak. Ilyen például a disztónia. A disztónia megjelenése nagyon változatos lehet. Akaratlan mozgások és kóros testtartás kíséri, ami lehet általános de előfordulhat, hogy csak egy adott testrészen jelentkezik. A mélyagyi stimuláció továbbá új reményt adhat azoknak a betegeknek, akiknél a jelenleg elérhető kezelések eddig csak nagyon csekély javulást eredményeztek.

Neuropszichiátriai Kórképek

Mivel a mélyagyi stimuláció Parkinson-kór esetében és más típusú mozgási rendellenességeknél olyan sikeresen volt alkalmazható, az idegsebészek -bár még nagyon óvatosan- de kezdik kipróbálni a mélyagyi stimulációt neuropszichiátriai kórképek esetében is. Az elképzelést, hogy a DBS pszichiátriai kórképek esetén is jelentős javulást érhet el, alátámasztja, hogy számos pszichiátriai rendellenesség a mozgási zavarokhoz hasonlóan az agyi hálózati-körök abnormális aktivitása miatt alakul ki. Ezek az eljárások jelenleg még szigorúan csak a kísérletes stádiumban tartanak.

Az egyik ígéretes terület a pszichiátria betegségek körében a kényszerbetegségek csoportja (angolul: Obsessive-Compulsive Disorder, OCD). A kényszerbetegség mentális zavar, jellemzői a céltalan, visszatérő és nyugtalanító gondolatok, illetve kényszeres cselekvések. Ha sebészeti beavatkozásra került sor a kimetszett agyterület gyak-

ran a capsula interna elülső szárának területére esett. A legújabb tanulmányok szerint a mélyagyi stimuláció ezen a területen vagy a közeli ventrális striátum területén jelentős javulást eredményezett a kényszerbetegség tüneteiben.

Tourette-szindróma szintén sikeresen kezelhető DBS-val. A Tourette-szindrómára sablonos, akaratlan, gyors mozgások (motoros tic) és hangadások (vokális tic) jellemzőek. A betegséghez gyakran társul kényszerbetegség (OCD), figyelem hiányos hiperaktivitás/hiperkinetikus zavar (ADHD), depresszió vagy egyéb szociális zavar⁶. Mivel a tünetek gyakran megmaradnak serdülőkör után is, a mélyagyi stimulációt olyan komoly esetekben alkalmazták, mikor semmiféle spontán javulást nem tapasztaltak a betegség lefolyása során. A korábbi léziós tanulmányok eredményeit figyelembe véve és a betegségben szerepet játszó limbikus rendszer anatómiáját tekintve, számos helyen kipróbálták a mélyagyi ingerlést. Ilyen helyek voltak a thalamushoz tartozó középvonali intralamináris magvak, vagy például a globus pallidus motoros és limbikus rendszerhez tartozó részei. Ezek az előzetes tanulmányok is sok esetben számottevő tüneti javulásról számoltak be.

Olyan súlyos depressziók esetében is latolgatják a DBS esetleges alkalmazását, ahol a hagyományos kezelési módszerekkel nem érhető el javulás. Képzalkodó eljárások vizsgálatai alapján, az area subgenualis gyri cinguli vagy más néven a Broadmann 25 area kulcsfontosságú szerepet játszhat a depresszió kialakulásában. Nemrégiben pedig arról számoltak be a kutatások, hogy DBS alkalmazása ezen a területen jelentős klinikai javulást eredményezett depressziós betegek⁷. Hosszan tartó (hat hónapos) stimuláció után jelentős és fenntartható javulásról számoltak be az esetek kétharmadánál, olyan páciensek esetében is, ahol az eddig ismert módszerek és a kezelések kombinációi semmiféle eredményt nem hoztak. Fontosnak tartom, hogy nyomon kövessük ezeket az eredményeket. Ahhoz, hogy a kezdeti tapasztalatok reményteljes ígéreteit megerősítsük, még további, nagyobb számú, szigorúan kontrollált kísérletekre van szükség. Továbbá össze kell gyűjtenünk minden olyan adatot, ahol az agy eddig nem próbált vagy ritkán alkalmazott területein próbálták ki a mélyagyi stimulációt, mint amilyen pl. a ventrális striátum.

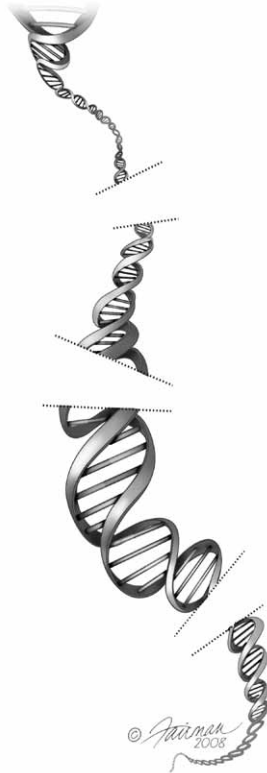
Következtetések

A mélyagyi stimuláció napjainkra választható idegsebészeti eljárássá vált, mozgászavarban szenvedő páciensek számára. Komoly neuropszichiátriai kórképekben szenvedő betegek⁸ az eljárás még kipróbálás alatt áll. Habár a sejtes mechanizmusai ezeknek a kórképeknek (OCD, Tourette-szindróma, depresszió) sokkal kevésbé ismert, mint a mozgási rendellenességeknek, annyit azért bizton állíthatunk, hogy az agyi ideghálózatok rendellenes működése tehető felelőssé a betegség kialakulásáért minden esetben. Úgy tűnik, hogy a mélyagyi ingerlés hatékony módszer ezekre a problémákra még olyan betegek esetében is, akik az eddigi kezeléseknél ellenálltak.



AZ AGYKUTATÁS LEGÚJABB EREDMÉNYEI, 2007

GYERMEKKORBAN JELENTKEZŐ RENDELLENESSÉGEK



Az Autizmus Genetikai Háttére	22
Hiperaktivitás és Figyelemzavar	23
Előrelépés a Rett Szindróma Gyógyításában	24
Fontos Szabályozó Enzim a Törékeny X Szindrómában	26

2007-ben a tudósok azonosították az autizmus és a hiperaktivitás -a két leggyakrabban előforduló fejlődési rendellenesség- kialakulásának genetikai alapjait. Az autizmus „Autism Spectrum of Disorders (ADS)” vagy más néven „Pervasive Developmental Disorders (PDD)” csoportjába olyan fejlődési rendellenességek tartoznak, melyeket súlyos gondolkodási zavar, beszédhibák, érzelmi zavarok kísérnek és csorbul az egyén másokhoz való kapcsolata, viszonya is. A Rett szindróma hatékony gyógyításához vezető úton is jelentős előrelépések történtek a kutatók új eredményeinek ismeretében. Az ADS körképek közül a Rett szindrómában gátlódik legjobban a fizikai mozgás. A betegséget leginkább kislányokban diagnosztizálják, mert a kisfiúk alig élik túl a két éves kort. A szellemi visszamaradottság leggyakoribb familiáris formája, a törékeny X szindróma viszont elsősorban fiúknál fordul elő.

Az Autizmus Genetikai Háttéré

Annak ellenére, hogy az ikrek körében végzett felmérések arra utalnak, hogy az autizmus örökletes, a kutatók mindeddig képtelenek voltak olyan jelölt gént vagy géneket találni, mely meghatározó lett volna az autizmus kialakulásában. Sőt mi több, az autizmus jegyeit mutató emberek többségénél a családi anamnézisben sem volt fellelhető a kórkép, ami arra utalt, hogy elég összetett az autizmus kialakulásáért felelős örökletes kockázati faktor. De 2007-ben a kutatók egy csoportja, Jonathan Sebat irányítása alatt a Cold Spring Harbor Laboratóriumban (New York, Egyesült Államok) képes volt arra, hogy bepillantást engedjen ennek a betegségnek a genetikai hátterére.

Egy tanulmány, amelyet 2007 áprilisában közölték a *Science* című folyóiratban, Sebat és kollégái kimutatták, hogy a különböző gének kópia számaiban bekövetkező mutációk, amelyek egyik szülőnél sem jelennek meg, nagyobb kockázatot hordoznak, mint előzőleg gondolták¹. Ezek a mutációk általában a gének kisebb szakaszainak a kiesésével járnak és nem örökletes módon, hanem spontán fordulnak elő.

Sebat és munkacsoportja 264 családban vizsgálta meg a gének kópia számának variációit. Ebből 118 családban egy autista gyermek volt, testvér nélkül, 47 családban több gyermek is volt, akik érintettek voltak az autizmusban és 99 család szerepelt kontrollként, akiknél nem fordult elő az autizmus.

A vizsgálat során kiderült, hogy azokban az autista gyerekekben, akiknek nem volt testvére 10 százalékos volt a génszakaszok kiesésének előfordulása, míg a többgyermekes családokban ez 2,6 százalékos volt, a kontroll családokban pedig csak 1 százalékban fordult elő génszakasz kiesés a kópiák számában. Ezek a génszakasz kiesések a genom bármely területén előfordulhattak. Az adatok alátámasztják azt a megfigyelést, hogy a kórkép kialakulásában több gén is érintett, hiszen a spontán mutációk bárhol előfordulhatnak, és részben megmagyarázza, hogy miért voltak olyan ellentmondóak az eddigi genetikai tanulmányok.

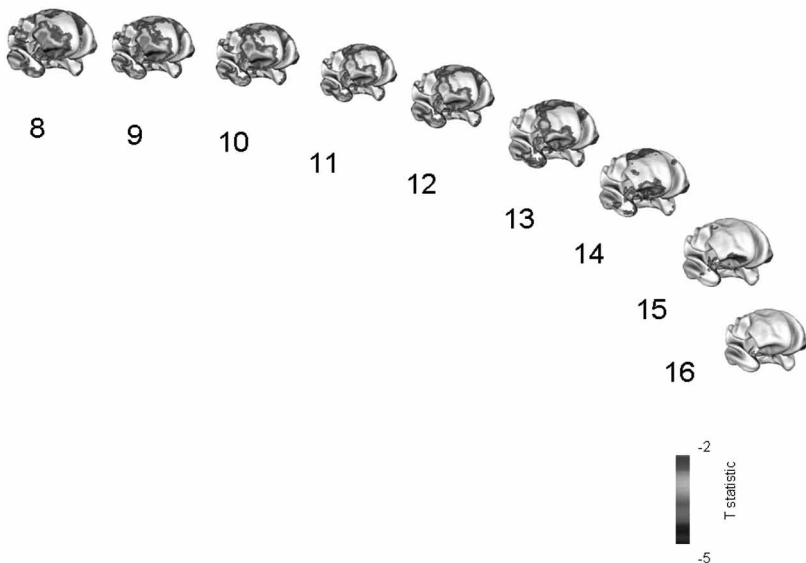
Az a tény, hogy ennyiféle gén szerepet játszhat az autizmus kialakulásában egy nagyon fontos dolgot árul el a betegségről: elképzelhető, hogy az autizmussal kapcsolatba hozható kórképek közös jellemzői (sérült szociális kapcsolatok, kommunikáció)

nehézségek, beszűkült érdeklődés és viselkedésformák) nem a közös hibás géneknek köszönhetőek, hanem a közös biológiai mechanizmusoknak, melyeknek a háttérben nagymértékben különböző génekészletek állhatnak.

A leleteknek klinikai vonatkozásai is vannak. Az autizmusban szenvedő gyerekek nem öröklődő, spontán gén mutációinak feltérképezése, segíthet az orvosoknak abban, hogy megfelelő tanácsokat adjanak a szülőknek abban a vonatkozásban, hogy vállaljanak –e második gyereket. Ugyanis, ha az autizmus kialakulása spontán mutációk következménye, akkor a második gyereknél a betegség megjelenésének kockázata kisebb.

Hiperaktivitás és Figyelemzavar

A figyelem hiányos hiperaktivitást (angolul: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD, magyarul: Hiperkinetikus zavar) egyaránt jellemzi, hogy gyakori (a gyerekek 3-7 százalékánál megjelenik), örökölhető és a gyermek növekedése során a tünetek egyre gyengülnek. A betegség idősebb életkorban való kifejeződése pedig, amint az egy 2007-es tanulmányból kiderült, egyetlen génhez kapcsolható.



A hiperaktivitást mutató gyerekek agykérge vékonyabb, mint azoké a társaiké, akikben a kórkép tünetei nem kimutathatóak. Agyi képpalkotó módszerekkel azonban kimutatták, hogy az esetek 30 százalékában (amikor az ADHD együtt járt egy bizonyos ritka genetikai változó előfordulásával), ez a különbség a gyerekek 16 éves korára szinte teljesen eltűnt. Természetesen csak azokat az eseteket vették figyelembe, amikben ismert volt a gyerekek életkora.

A tanulmány 2007 augusztusában jelent meg az *Archives of General Psychiatry* folyóiratban. A National Institute of Mental Health (Egyesült Államok) egyik kutatócsoportja Philip Shaw vezetésével vizsgálta, az egyik legfontosabb ismert, genetikai kockázati faktor hatását a betegség kialakulásában². A csoport a D₄ dopamin receptorral foglalkozott, ami a dopamin (idegi jelátvivő molekula) egyik legritkábban előforduló receptora. A többi dopamin receptortól eltérően ennek a receptornak van egy hétszeresen ismétlődő szakasza a kódoló génszekvenciában. Az ADHD öröklődő eseteinek 30 százalékában előfordul ez a genetikai változat, ezért feltételezhatték, hogy a gén a betegség kialakulásában is szerepet játszik.

A kutatók 105 hiperaktív gyerek adatait hasonlították össze kontroll gyerekek adataival. A kontroll csoportba 103 gyereket vontak be. Vizsgálták a genetikai állományt, a klinikai adatokat és az MRI képeket (Brain Magnetic Resonance Images, mágneses rezonancián alapuló képalkotó eljárás). Az adatok elemzése kimutatta, hogy azokban a gyerekekben, akikben fellelhető volt a 7 ismétlődő génszekvencia jobb volt a betegség klinikai lefolyása és magasabb intelligenciával is rendelkeztek, mint azok a gyerekek, akikben ez az ismétlődő szekvencia nem volt kimutatható.

Továbbá a kutatók a 7 ismétlődő génszekvencia és az agykéreg fejlődése között is összefüggést találtak. A hiperaktív gyerekekben kezdetben ugyan nagyon vékony volt a figyelem szabályozásáért felelős agykérgi terület de azokban a gyerekekben, akikben kifejeződött a kérdéses génszekvencia, ott a kéreg az idő előrehaladtával lassan megvastagodott és a gyerekek 16 éves korára már elérte az egészséges gyerekekre jellemző vastagságot.

Ugyanez a kutató csoport egy előző tanulmányában már publikálta, hogy hiperaktív gyerekek esetében ez a fajta agykérgi fejlődési mintázat összefügg a betegség jobb klinikai kimenetével. A 2007-es tanulmány újítása, hogy összekapcsolta a genetikai ismereteket az agykéreg fejlődésével és a betegség klinikai lefolyásával, ami azt a reményt kelti, hogy a jövőben, a genetikai adatok ismeretében hatékonyabb klinikai kezeléseket lehet véghezvinni.

Előrelépés a Rett Szindróma Gyógyításában

A Rett szindróma kialakulásáért egyetlen génmutáció felelős a methyl-CpG kötő fehérje 2 (MeCP2) mutációja és elsősorban lányokban jelenik meg. A tünetek már kora gyermekkorban jelentkeznek. Romlik a beszédképesség, a mozgásfejlődés és a kézhasználat. A Parkinson-kórnál is tapasztalható tremorhoz hasonló remegés, illetve légzési nehézségek is gyakran kísérhetik a tüneteket.

A Rett szindrómás lányoknál egy mutáns és egy normális MeCP2 gén expresszálódik. A betegség legjobb genetikai modellje tehát, olyan nőstény egerek előállítására, amelyekben az egyik X kromoszómán kifejeződik egy stop gén, így a kérdéses fehérje nem íródik át. Az állatok 4 és 12 hónapos kora között megjelennek a Rett szindrómára jellemző tünetek, úgymint remegés, mozgászavarok és testtartási rendellenességek, majd a megmaradó krónikus tünetegyüttes mellett, életük viszonylag normálisan follik tovább.



Adrian Bird és munkacsoportja (Wellcome Trust Centre for Cell Biology in Scotland) megváltoztatta az MeCP2 fehérje termelését Rett szindrómás egerekben. Majd azt találták, hogy helyreállítva az MeCP2 fehérje termelését, megszűntek a Rett szindróma tünetei.

A Rett szindrómás betegekben és a Rett szindrómás egér modellekben sem találtak semmiféle jelet, ami az idegsejtek károsodására utalna, azon kívül, hogy talán az idegsejtek kevesebb elágazódást mutatnak, mint normál állapotban. Ezzel ellentétben a többi neurodegeneratív betegségben, mint a Parkinson-kór, Huntington-kór vagy az Alzheimer-kór látványos az idegsejtek pusztulása. A skóciai Edingurgh Egyetemen a Wellcome Trust Centre for Cell Biology-ban dolgozó kutatók kíváncsiak voltak arra, hogy az MeCP2 fehérje szintjének helyreállítása, vajon képes-e meggyógyítani az egereket.

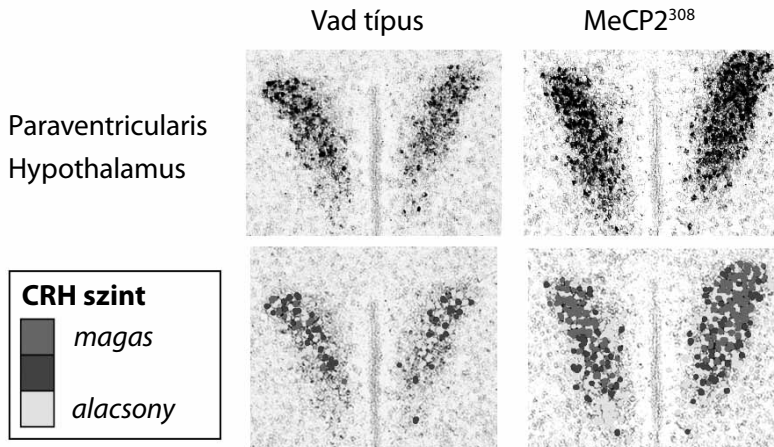
A *Science* című folyóirat februári számában megjelent közleményben Adrian Bird és kollégái az alábbi módon tesztelték elképzelésüket. A munkacsoport beépített egy stop kazettát az egér MeCP2 génje elé, ami megakadályozta a mutáns fehérje termelődését³. A stop jelet le lehetett állítani, ha az egérbe tamoxifent fecskendeztek. A tamoxifen molekuláris események sorozatát indította el, mely során végeredményben kivágódott a stop kazetta, így újra beindulhatott az MeCP2 fehérje termelődése.

A kutatók addig vártak, amíg a teljes tünetegyüttes ki nem alakult az egerekben, majd tamoxifent adtak az állatoknak. Hatalmas meglepetésükre az MeCP2 fehérje termelődésének a helyreállítása teljesen megszüntette a remegést, normalizálta a légzést, a mozgást és a testtartást azokban az egerekben, melyeket már csak napok választottak el a haláltól. Az idegsejtek ingerlésére adott válaszreakciók alapján az elektrofiziológiai funkciók is teljesen helyreálltak ezekben a nőstény egerekben.

A kutatók hím egerekben is megismételték a kísérletet, és miután megjelentek a Rett szindrómára jellemző tünetek, tamoxifent adtak az állatoknak. Az eredmény hasonló volt. A tünetek nagy többsége megszűnt, miután helyreállt az MeCP2 fehérje termelődése és az egerek a továbbiakban normális életvitelt mutattak.

A kapott eredmények azt mutatják, hogy a tünetek kialakulásának folyamata megfordítható, legalábbis a Rett szindróma esetében, ami további kutatásokat ösztönöz az egyéb típusú ADS kórképekkel kapcsolatban.

Megnövekedett CRH szint a mutáns MeCP2³⁰⁸ egerekben



A MeCP2 fehérjében bekövetkező mutáció Rett szindrómát okoz. Magasabb szintű corticotrophin releasing hormon (CRH) mérhető azokban az egerekben, ahol előidézték ezt a mutációt. A hypothalamusban termelő CRH hormonnak fontos stressz szabályzó szerepe van. Emelkedett szintje feltételezhetően szerepet játszik a Rett szindrómában tapasztalható stressz és nyugtalanság kialakulásában.

Fontos Szabályzó Enzim a Törékeny X Szindrómában

A Nobel díjas kutató Susumu Tonegawa munkacsoportja (Massachusetts Institute of Technology, Boston, Egyesült Államok) hasonlóan reményteljes eredményeket kapott a Törékeny X szindrómával kapcsolatosan. Az eredményeket a *Proceedings of the National Academy of Sciences* folyóiratban közzé tették 2007 júliusában⁴. A Törékeny X szindróma (Fragilis X szindróma vagy Martin-Bell szindróma) a familiáris értelmi fogyatékosság leggyakoribb formája, elsősorban fiúknál fordul elő.

A kutatásban szintén eger modellt használtak a betegség vizsgálatához. Az egerek a humán kórkép összes tünetét mutatták: hiperaktivitás, ismétlődő mozgások, figyelem hiány, nehézségek a tanulásban és a memória feladatokban.

A kísérleti állatok strukturális rendellenességei is hasonlóak voltak a törékeny X szindrómás betegeknél megfigyelhetőkhöz. A törékeny X szindrómás férfiak idegsejtjei több dendritikus tüskével rendelkeznek és mindegyik tüske hosszabb és vékonyabb, mint

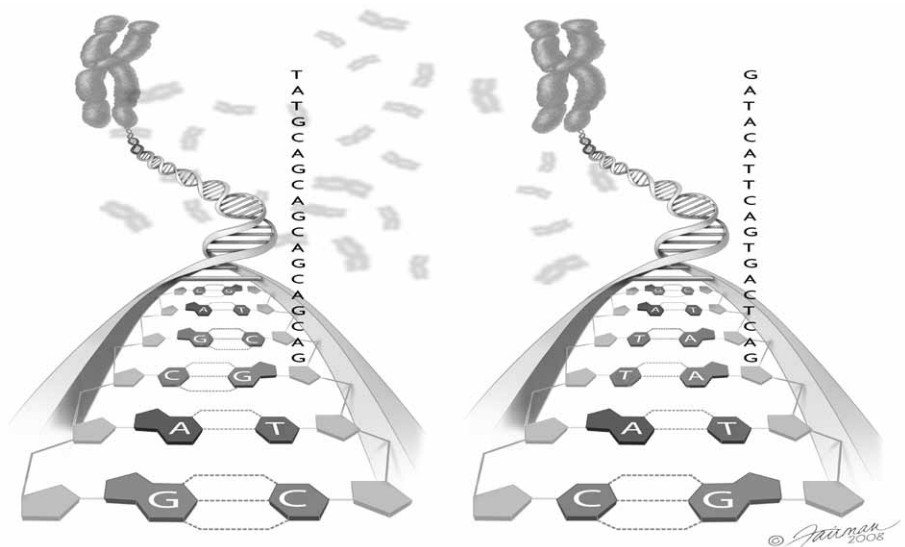
normális esetben. A dendritikus tüskék kis kitüremkedések az idegsejt nyúlványain (dendritjein), amelyek kémiai jeleket fogadnak a szomszédos idegsejtektől és ezeket az ingerületeket továbbítják a sejttest felé. Törékeny X szindrómás betegekben a tüskék gyengébb elektromos jelet közvetítenek, mint ami az egészséges emberekben mérhető.

Az volt a kutatók feltételezése, hogyha egyetlen jól meghatározható enzim gátlása elegendően hatékony lehet a strukturális változások kialakulásának a megakadályozására, és ezáltal csökkenthetőek lesznek a betegség tünetei. Az enzim a p21-aktivált kináz, ami egyaránt befolyásolja az idegsejtek közti kapcsolatoknak a számát, méretét és formáját.

A kutatók azt találták, hogy az enzim aktivitásának gátlásával megfordíthatóak az egerek agyában bekövetkezett strukturális változások. Sőt, az idegsejtek kommunikációjának hatékonysága is helyreállt, megszüntetve ezáltal a viselkedésben tapasztalható rendellenességeket.

Mivel a p21-aktivált kináz enzimet gátló gén terméke kifejeződik a születés után, lehetséges, hogy az enzim aktivitásának kémiai gátlása a jövőben használható lesz arra, hogy megelőzzük vagy akár megfordítsuk a szellemi károsodást a törékeny X szindrómás fiatal gyerekekben.

MOZGATÓRENDSZERI BETEGSÉGEK



Huntington-kór

30

Parkinson-kór

33

A Huntington-kór és Parkinson-kór alaposabb megismerését célzó, 2007-ben készült vizsgálatok hozzájárultak ezen mozgászavarok genetikai és molekuláris alapjainak tisztázásához, ugyanakkor elképesztő összetettségüket is feltárták, mérsékelve az újabb gyógymódok iránti lelkesedést. A két betegség jobb megértése az agy sejtjeiben zajló molekuláris történésekbe való mélyebb betekintésen múlik, állítják a kutatók.

Huntington-kór

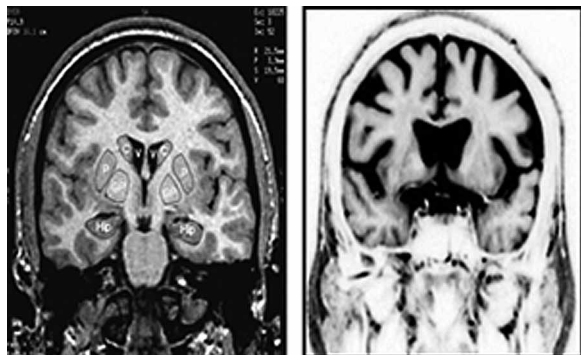
A Huntington-kórban szenvedő emberek a betegséget okozó gén mutációjával születnek, habár sokukban ez egészen a negyvenes éveikig nem okoz tüneteket. A betegségnek ez a kései megjelenése sok fejtörést okozott a tudósoknak, de az utóbbi években több magyarázat is született erre vonatkozólag.

A Huntington-kór részleteit feltáró, egyik legtöbb vitát kiváltó, 2007-ben publikált felfedezésben Cynthia T. McMurray és kollégái, akik a Mayo Klinikán és más kutatóhelyeken dolgoztak, a kórfolyamatot a DNS normális esetben is előforduló oxidációjára és javítására vezették vissza. Ezekről a folyamatokról régóta ismert, hogy az öregedési folyamatban kulcsszerepet játszanak.

Az élet folyamán oxigénatomok kapcsolódnak a DNS-lánc nukleotidjaihoz minden egyes élő sejtben. A sejtekben lévő enzimek folyamatosan kihatásítják ezeket az oxidált darabokat és ezzel folyamatosan kijavítják a DNS-t. A *Nature*-ben megjelent cikkében McMurray azt mutatta ki, hogy azokban az emberekben, akik hordozzák a Huntington-kórt okozó mutációt, ez a folyamat egy, a születéskor a 4-es kromoszómán található, három bázisból—citozinból, adeninből és guaninből (CAG)—álló szekvencia ismétlődéseinek megszaporodását eredményezi. Ez a szekvencia indíthatja el a huntingtin-fehérje előállítását, amely kulcsfontosságú az ingerület-átvivő anyagok szállításában a sejttesttől le az axonon, egészen a szinapszisig, a sejtek közötti kommunikáció helyszínéig.

Normális esetben az emberek 10 és 35 közötti CAG ismétlődés-számmal rendelkeznek a 4-es kromoszómán. Azok, akiknek 40 vagy annál is több ismétlődő CAG szakaszuk van, esetenként mutatják a Huntington tüneteit, és minél magasabb az ismétlődések száma, annál korábban valószínűsíthető a tünetek jelentkezése. Például egy gyerek, akinek 95 ismétlődő CAG szakasza volt, 3 éves korára rohamokat, szellemi leépülést és neuromuszkuláris rendellenességeket mutatott, és 11 éves korában meghalt Huntington-kórban.

McMurray szerint a normális DNS-javítás hajlamos növelni a CAG ismétlődések számát. A kutatónő ezt a hatást egyetlen enzimnek, az OGG1-ként ismert fehérjének tulajdonítja. Ez az enzim az idegsejteket a huntingtin-fehérje mérgező formájának a termelésére készíti. A fehérje mérgező formája túl sok glutamint, egy, a sejt anyagcseréjéhez alapvető fontosságú aminosavat tartalmaz



Képkalkotó eljárással készített agyi felvételek, amelyek drámai különbséget mutatnak egy egészséges (balra) és egy Huntington-kóros egyén (jobbra) között.

A túl sok glutamin ragadóssá teszi a huntingtin-fehérjét, amelyek így egymással összetapadva a sejtmagban fehérje-aggregátumokat hoznak létre. Ez a sejt hibás működését eredményezi, amely esetenként a Huntington-kór tüneteit idézi elő.

Ez a megfigyelés egybevág a CAG ismétlések száma és a betegség kialakulásakor regisztrált életkor közötti lineáris összefüggéssel. Azok, akik CAG ismétlődések nagy számával születtek, korán mutatják a tüneteket, ellenben azokkal, akik az ismétlődések alacsonyabb számával jöttek a világra. Az alacsony ismétlődés számmal születettek nem mutatnak tüneteket mindaddig, amíg a DNS-javító folyamatnak elég idő nem állt a rendelkezésére a CAG ismétlődések számának mérgező szintre való növeléséhez.

Azokban az egerekben, amelyekben hiányzik az OGG1 enzim, a CAG ismétlések száma alacsony szinten marad, betegséget okozó hatások nélkül. Úgy tűnik, hogy az OGG1 enzim felelős a CAG ismétlődések kialakításának beindításáért. Valószínűnek látszik, hogy, ha sikerülne az OGG1-et valamilyen módon gátolni emberben, a Huntington-kór által okozott károsodás jelentős mértékben késleltethető, sőt akár kiküszöbölhető is lehetne.

Egy másik megközelítési módot alkalmazva, cambridge-i és harvardi kutatók kísérletet tettek a mutáns huntingtin-fehérje mérgező hatásainak csökkentésére. Kísérletükben a sejteket a mérgező salakanyag hatékonyabb eltávolítására készítették.

Stuart L. Schreiber, David C. Rubinsztein és kollégáik a *Nature Chemical Biology*-ban publikált cikkben arról számolnak be, hogy, ahogyan ők nevezik "kis-molekula fokozókat" élesztőhöz adva autofágiát váltottak ki. Az autofágia olyan folyamat, amelynek a segítségével a sejtek megszabadulnak hibás és rosszul összeállított fehérjéktől, olyanoktól mint pl. a mutáns huntingtin.² A kutatók úgy gondolják, hogy amennyiben Huntington-kórban szenvedő emberekben ki lehetne váltani az autofágiát, az ugyan nem lassítaná vagy állítaná le a huntingtin produkcióját, azonban a toxikus salakanyag sejtből történő hatékonyabb eltávolításán keresztül esetleg késleltetné a tünetek jelentkezését.

A genetikai módszerekkel megváltoztatott huntingtin-fehérje azonban számos más problémát okozhat. Ezeket tanulmányozzák Elena Cattaneo és munkatársai a Milánói Egyetemen.

Például, a normál huntingtin serkenti az agyból felszabaduló egyik neurotrofikus faktor (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) termelődését. A felszabaduló BDNF védi az idegsejteket és elősegíti a szinapszisok és az idegsejtek növekedését. Cattaneo és kollégái 2001-ben viszont kimutatták, hogy a BDNF szintje alacsony a Huntington-betegekben.³ Valószínűleg a csökkent BDNF szint is hozzájárul ahhoz, hogy a Huntington-kóros emberekből a corpus striatumban lévő idegsejtek elpusztulnak. A sejtelhalás pedig következményes spaszticitással és számos más tünettellel társul.

A Huntington-kór állatkísérletes modelljében szenvedő egerek koleszterinhiányosak, és ezt a deficienciát a kutatók ugyanannak a mutáns huntingtin-fehérjének tulajdonítják, mint amit a Huntington-kóros emberekből találtak.

Ezt követően, 2007-ben sikerült azonosítani egy olyan kromoszóma szakaszt, amelynek a normális működése jelentősen befolyásolja a BDNF termelődését a Huntington-kóros emberekből.⁴ Az azonosított kromoszóma szakasz a BDNF termelődését befolyásoló gének mellett több, mint 1000 gént tartalmaz. Nagyon valószínű, hogy ez a kromoszóma szakasz nem csak a BDNF termelődésére van hatással, hanem az idegsejteket szabályozó más gének is hibás működésűek lehetnek Huntington-betegekben. Cattaneo és csoportja jelenleg olyan molekulákat keres, amelyek helyreállíthatják a huntingtin fehérje normális aktivitását, és növelhetik a BDNF és a vele kapcsolatos gének kifejeződését. Eddig három olyan vegyületet azonosítottak, amelyek növelik a BDNF-termelődést a Huntington-kórral érintett sejtekben.⁵

Úgy tűnik, hogy a BDNF a szinapszisok fejlődését a szinaptikus hólyagok koleszterinmennyiségének növelésén keresztül is szabályozza.⁶ Cattaneo és kollégái 2005-ben azt találták, hogy a Huntington-kóros emberek sejtjei és szövetei túl kevés koleszterint tartalmaznak, továbbá, hogy koleszterin kezeléssel megakadályozható a betegségben leginkább érintett striatalis neuronok elpusztulása.⁷ Egy 2007-es, a *Human Molecular Genetics*-ben megjelent cikkben Cattaneo és munkatársai arról számolnak be, hogy a Huntington-kór állatkísérletes modelljében szenvedő egerek is koleszterinhiányosak, és ezt a deficienciát ugyanannak a mutáns huntingtin-fehérjének tulajdonítják, amelyet a Huntington-kóros emberekből találtak.⁸

A kutatók azt feltételezik, hogy a BDNF-jelátvitel közvetlenül befolyásolja a koleszterin bioszintézisét.

Habár a Huntington-kór gyógyítására még várunk kell addig, amíg nem sikerül kidolgozni egy olyan génmódosítási eljárást, aminek a segítségével le lehetne állítani a hibás huntingtin-fehérje termelődését kiváltó DNS-ismétlődéseket, de jó hír, hogy egy közelmúltban megjelent tanulmány egerekben azt találta, hogy egy C2-8-ként ismert kis molekula gátolhatja a mutáns huntingtin sejtben belüli összecsapódását, és így lassíthatja a tünetek kialakulását.⁹

Parkinson-kór

Kutatók a Parkinson-kór kezelésének két újabb módját fejlesztették ki 2007-ben. Az új kezelési módokkal lehetségesnek látszik a betegség tüneteinek, a remegésnek és az izommerevségnek az enyhítése.

A Northwestern Egyetem tudósai arról számoltak be a *Nature*-ben, hogy “újra tudják fiatalítani” a dopamint termelő idegsejteket a *substantia nigra pars compacta* nevű agyterületen. Ezek a neuronok pusztulnak el a Parkinson-kóros emberekben, ami miatt csökken az agyban a normális mozgások fenntartásához szükséges, megfelelő mennyiségű ingerületátvivő anyag.¹⁰

Ezekben a dopamint termelő sejtekben, a szokásos módon, a kalcium-csatornákat meghatározó szerepet játszanak a sejtek normális működésének fenntartásában. James Surmeier és munkatársai viszont azt találták, hogy a kalcium-csatornák nélkül felnőtt egerek sejtjei is normálisan működtek, mivel a dopamint termelő sejteik felnőtt korban is megőrizték azokat a nátrium csatornákat, amelyek normális esetben kizárólag fiatal korban aktívak.

Isradipine-t, egy kalcium-csatorna gátlót használtak egészséges egerekből származó idegsejtek kalcium-csatornáinak blokkolására. A sejtek kb. 30 percig megszakították működésüket. Azután visszanyerték ritmusgeneráló aktivitásukat, ahogy az inaktív nátrium-csatornák újra működni kezdtek. Amikor a kutatók *isradipine*-labdacsokat ültettek olyan egerek bőre alá, melyekben kísérletesen Parkinson-kórt váltottak ki, az egerekben nem alakultak ki a betegségre jellemző motoros zavarok.

Az *isradipine*-t régóta használják a magas vérnyomás kezelésére. Egy retrospektív tanulmány szerint azok között a betegek között, akiknek a magas vérnyomását *isradipine*-nel kezelték, alacsonyabb volt a Parkinson-kór előfordulási valószínűsége.¹¹

A mitokondriumok, a sejteken belül található energia-ellátó szervecskék, elégtelen működésük egy másik lehetséges oka a dopamint termelő sejtek pusztulásának. Stanfordi kutatók azt találták, hogy egy *pink1* néven ismert gén mutációja összefüggésben áll a Parkinson-kór nagyobb előfordulásával.¹² Amikor ezt a gén mutációt hordozó muslicákat tenyésztették, a muslicák izmai és dopamin-termelő idegsejtjei visszafejlődtek.

Az izmok leépülését mindig megelőzték a sejtek energiát termelő mitokondriumainak a rendellenességei. A Parkinson kóros betegek mitokondriumainak hibás működését már korábban is gyanították, mivel a rovarölőszerek, melyekről ismert, hogy növelik a betegség kockázatát, gátolják a mitokondriumok működését. Ugyanakkor sohasem alakultak ki ezek a problémák olyan legyekben, amelyekben túlermeltettek egy parkinnak nevezett, rosszul feltekert fehérjék eltakarításában résztvevő molekulát. Mindez arra utal, hogy muslicákban a *pink1* és a *parkin* közös útvonalon hat a mitokondriumok működésének és a sejtek túlélésének szabályozásában.

A betegség gyógyítását illetően, a génterápia adhat némi reményt, ahogyan azt egy 2007-es kutatás eredményei sugallják. A Parkinson-kór gyógyítását célzó alsó génterápiás tanulmányban jelentős javulásról számoltak be, mellékhatások nélkül.¹³ A New York–Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center kutatói egy



Yu-Hung Kuo, balra, nézi, ahogy Michael Kaplitt, a New York–Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Centerből, előkészít egy olyan enzimet tartalmazó infúziót, amelytől a Parkinson-kórban szenvedő betegek mozgásának javulását remélik.

glutaminsav-dekarboxiláz (GAD) nevezetű enzim génjét hordozó ártalmatlan vírust juttattak 12 betegbe. A GAD GABA-t, egy ingerület-átvivő anyagot, állít elő amely csilapítja az idegsejtek túlzott tüzelését, és elősegíti a koordinált mozgások kivitelezését.

Az ártalmatlan, GAD-ot hordozó vírust a *nucleus subthalamicus*-ba juttatták, A közlemény első szerzője, Michael Kaplitt elgondolása szerint az agy mozgásszabályozó, központi részébe juttatott GAD fokozza a GABA termelését és ezáltal helyreállítja a normális működést. (Kaplitt hajtotta végre 2003-ban a világon az első, Parkinson-kór gyógyítását célzó génterápiás műtétet.)

A lehetséges kockázat minimalizálása érdekében a betegséget nem okozó vírust csak az agy egyik felébe juttatták be. Mivel a betegek testük mindkét oldalán azonos mértékben mutatják a tüneteket, az egyoldali kezelés, a kezelt és nem-kezelt oldal összehasonlíthatóságával lehetőséget adott a javulás felismerésére és mérésére is. Három hónappal a műtét után a betegek 25 - 30 százalékos javulást mutattak a mozgás tesztekben, az Egyezményes Parkinson-kór Osztályozó Skála (*Unified Parkinsons Disease Rating Scale*) szerint. Néhányuk pedig, még ennél is job, 40 - 65 százalékos javulást mutatott.

Ilyen látványos javulás a mélyagyi ingerléssel foglalkozó társaság figyelmét is ráirányította erre a lehetséges terápiára. A mélyagyi ingerlést már eddig is széleskörűen használták járási zavarok és a Parkinson-kórhoz társuló mozgásproblémák kezelésére (lásd még Neuroetika, 45. oldal). A mélyagyi ingerlés hakonyságát azonban fokozhatná az egyidejűleg alkalmazott vírus kezelés.

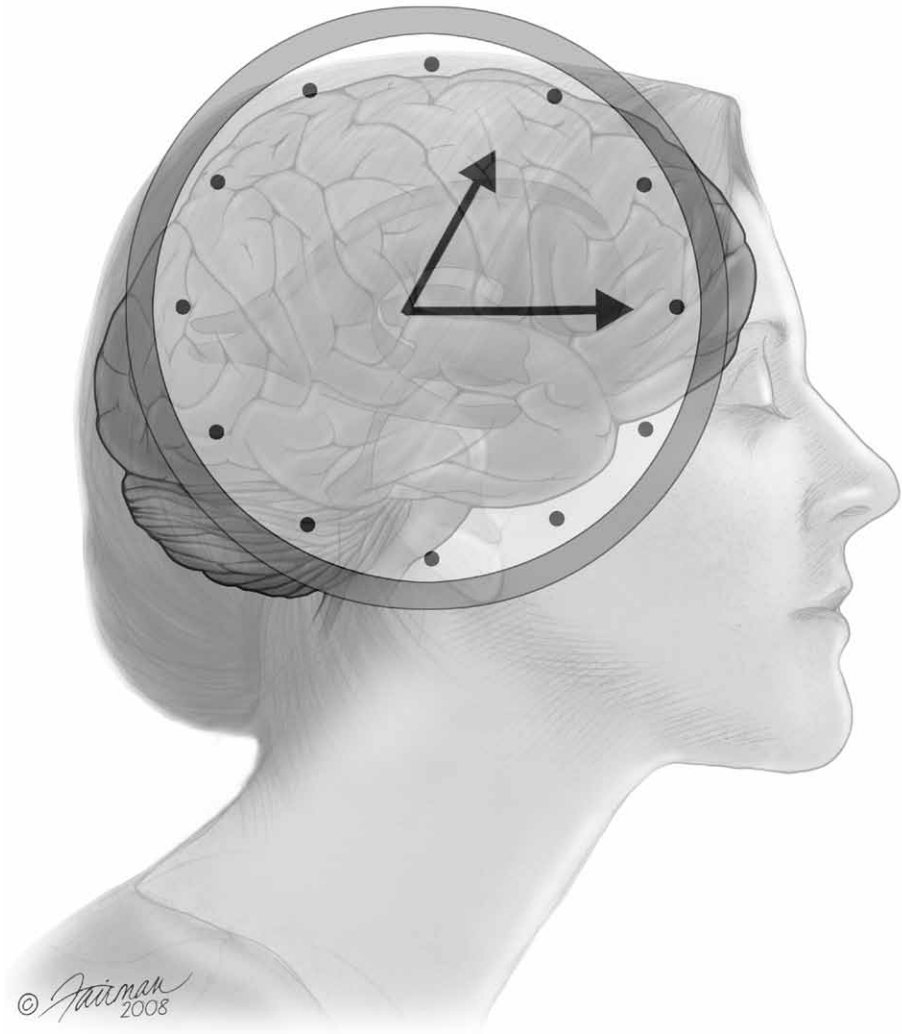
Jelenlegi ismereteink szerint, a Parkinson-kór kezelése során a mélyagyi ingerlés alkalmazásával lehet a leggyorsabb és legnagyobb mértékű javulást elérni. A gyógy mód elektródák beültetését jelenti mélyen az agyba, egy *nucleus subthalamicus*-nak nevezett régióba. Ezekkel az elektródákkal ingerlik az agyat, annak érdekében, hogy megváltoztassák az idegsejtek elektromos kommunikációját az agyi hálózatokon belül és azok között. A mélyagyi ingerlés kedvező módon befolyásolja a Parkinson-kór motoros tüneteit, kiváltképp az izomremegésért felelős, egyébként kontrollálatlan idegi jeleket.

A mélyagyi ingerlést 2007-ben olasz kutatók tovább fejlesztették azáltal, hogy egy új, a járásban fontos szerepet játszó területbe helyeztek elektródákat, a *nucleus pedunculopontinus*-ba.¹⁴ Hat Parkinson-kóros betegen, akik korábban nem reagáltak jól gyógyszeres kezelésre, 25 Hz-es frekvenciával ingerelték a *nucleus pedunculopontinus*-t, és 185 Hz-cel a *nucleus subthalamicus*-t. A betegek összességében több mint 60 százalékos javulást mutattak, az osztályozó skálával történő mérések alapján, jóval felülmúlva az egyik vagy másik agyterület egyedüli ingerlésével vagy a gyógyszeres kezeléssel elért javulást.

A mélyagyi ingerlés mára jóváhagyott és elfogadott terápiává vált azoknál a Parkinson-kórban szenvedő betegeknél, akik tüneteit már nem lehet L-DOPA-val kezelni, illetve, akiket a hosszan tartó L-DOPA-kezelés mellékhatásai legyengítettek.

A kutatók folytatják a mélyagyi ingerlés tanulmányozását. Elsősorban azt vizsgálják, hogy az agy mely területeinek ingerlésével csökkenthető leghatékonyabban a tünetek. Egy másik, új keletű kísérletsorozatban azt találták, hogy a mélyagyi ingerlés még idegsejteket védő hatású is lehet a *substantia nigra*-ban található, a betegségben elpusztuló dopamin-termelő sejtekre nézve.¹⁵

IDEGRENDSZERI SÉRÜLÉSEK



Cselekedj gyorsan agyvérzést követően	38
Agydaganatok célzott gyógyítása molekuláris pontossággal	39
Gerincvelői sérülés: A klinikai kipróbáláshoz vezető út megalapozása	42

Idegrendszeri sérülés alatt az agyat és a gerincvelőt érintő rendellenességek sokszínű csoportját értjük, amibe beletartozik az agyvérzés, a gerincvelői sérülés és az agydaganatok egyaránt. Ezt a betegcsoportot illetően, 2007-ben kutatók hangsúlyozták az agyvérzést követő gyors cselekvés fontosságát, új megközelítéseket próbáltak ki az agydaganatok kezelésében és azon dolgoztak, hogy fejlesszék a gerincvelői sérüléssel kapcsolatos klinikai vizsgálatokat.

Cselekedj gyorsan agyvérzést követően

A minél korábbi kórházba szállítás és ezt követő azonnali megfelelő ellátás változtatlanul a legfontosabbnak tekintett feladatok az agyvérzés ellátásában. Európából származó új ajánlások hangsúlyozzák a sürgősségi ellátás szükségességét az akut neurológiai tünetekkel jelentkező betegek esetében is.

Májusban az Amerikai Szív Társaság (*American Heart Association*) és az Amerikai Agyvérzés Társaság (*American Stroke Association*) újra kiadták az agyvérzés sürgősségi ellátására vonatkozó irányelveiket. Újra megerősítették a szöveti plazminogén aktivátor adásának (*tissue plasminogen activator*, tPA) kiemelt jelentőségét. A tPA egy alvadásgátló szer, amelyet az agyvérzés bekövetkeztét követő három órán belül ajánlott adni, annak érdekében, hogy minimalizálni lehessen az ischémiás agyvérzés utáni agyi károsodást.¹ (Az ischémiás agyvérzést az agy oxigénhiánya okozza, jellemzően az agyat vérrel ellátó artériák elzáródása miatt.) Az irányelvek ezen kívül sürgették a kórházi sürgősségi szobák megfelelő felszerelését és a sürgősségi ellátást adó orvosok jobb felkészítését a gyors ellátásra. A Betegségellenőrző és Megelőző Központok (*Centers for Disease Control and Prevention*) új adatai azt mutatják, hogy az agyvérzéses betegek kevesebb, mint fele érkezik kórházba az akut neurológiai tünetek megjelenését követő két órán belül.²

Míg az agyvérzést (major stroke) gyakran jellemzik nyilvánvaló tünetek, úgy mint homályos látás, érthetetlen beszéd, zsibbadás vagy a test egyik oldalát érintő bénulás, addig az enyhébb ischémiás károsodások némely agyi hatása csupán átmeneti és nem hagy hátra klinikailag kimutatható jeleket. Ezeket nevezik akut ischémiás rohamoknak. Agyi képpalkotó eljárásokkal végzett vizsgálatok segítségével az ilyen akut ischémiás rohamok is jól kimutathatóak. Egy akut ischémiás roham bekövetkezése után az azt kiváltó ok valószínűleg megmarad és alkalomadtán előfordulhat, hogy az agyvérzés súlyosabb formájához vezet, hacsak nem kezelik megfelelően. Az átmeneti ischémiás rohamok tehát fontos kockázati tényezői a súlyos agyvérzésnek.

Az akut ischémiás rohamot követő beavatkozások a további, a hetekkel vagy hónapokkal későbbi agyvérzéseket hivatottak megelőzni. Ma már nagyszámú bizonyíték utal arra, hogy az agyvérzés kockázati tényezőinek csökkentése, úgy mint a magas vérnyomás vagy a megnövekedett koleszterinszint, megelőzheti az agyvérzést. Két, októberben megjelent tudományos cikk az ilyesfajta terápiák azonnali elkezdésének fontosságára mutat rá akut rohamon átesettek esetében.

Az első vizsgálatban, melyet Peter Rothwell, az angliai University of Oxfordon dolgozó neurológus publikált a kollégáival együtt a *Lancet*-ben, azt találták, hogy azoknál a betegeknel, akik megkapták a már létező megelőző terápiás kezelést az akut ischémias rohamot követő 24 órán belül, drámaian lecsökkent a súlyos agyvérzés kialakulásának kockázata azokkal a betegekkel összehasonlítva, akik nem részesültek azonnali, rohamot követő, megelőző ellátásban.³ Számokban kifejezve, a visszatérő agyvérzés kockázata 10 százalékról 2 százalékra változott (80 százalékos csökkenés), amely a szerzők állítása szerint évente 10 000 agyvérzés megelőzését jelenti csak az Egyesült Királyságban. A vizsgálat körül-belül 600 embert vizsgált, egy nagyobb oxfordi tanulmány részeként. Az egész tanulmány az agyvérzés és akut ischémias roham előfordulását követte nyomon közel 100 000 embernél.

A másik tanulmány a *Lancet Neurology* című lapban jelent meg. A párizsi Bichat-Claude Bernard University Hospitalban dolgozó agyvérzés-specialista neurológus Pierre Amarencó vezetésével folytatott vizsgálat ugyancsak megerősítette a korai beavatkozás hatékonyságát az agyvérzés megelőzésében.⁴ A kutatók 1085 akut ischémias roham-gyanús beteget vizsgáltak, akiket 24 órás kórházi kezelésre vettek fel. A betegek állapotának sürgősségi felmérése az agy, a vérerek és a szív képpalkotó eljárással történő vizsgálatát foglalta magába. Igazolt vagy feltételezett akut ischémias rohamos betegek azonnali megelőző gyógykezelést kaptak, ami jellemzően vérnyomás, illetve koleszterincsökkentő szerek és aspirin adását jelentette, az utóbbit a véralvadás megakadályozására.

A betegek kb. 5 százaléka az agyat vérrel ellátó nyaki fő artéria, a *carotis* megnyitását célzó beavatkozáson esett át. Ezeknél az embereknél vagy az éret felnyitó műtétet (*carotid endarterectomy*-t) végeztek vagy az ér lumenét tágító berendezést helyeztek az érbe (endovaszkuláris terápia). További 5 százalékuknak, akiknél pitvari fibrilláció (a szívverések ritmusának zavara) jelentkezett, véralvadástgátló szereket adtak, hogy csökkentsék a szívben a fibrilláció miatt kialakuló vérrögök képződésének kockázatát. Ezek a rögök a szívből az agyba juthatnak és agyvérzést okozhatnak.

Azoknál a betegeknel, akiket időben kezeltek, az agyvérzés előfordulási rátája az akut ischémias rohamot követő 90 napos időszakban alig volt 1 százalék felett. Ez jelentős eredménynek számít, mivel korábbi megfigyelések alapján, ilyen esetekben kezelés nélkül közel 6 százalékos az agyvérzés gyakorisága. Az eredmények világosra ösztönzik a szakembereket, hogy szorgalmazzák az akut ischémias rohamot elszennedő betegek ellátását leíró új protokollok kidolgozását, fokozott hangsúlyt adva a sürgős kivizsgálásnak és kezelésnek.

Agydaganatok gyógyítása molekuláris pontossággal

Az agydaganatokra sajnos továbbra sincs hatékony gyógymód. Manapság ezért elsősorban a megelőzésen van a hangsúly, a vizsgálatok nagy a daganatokat támadó, molekulárisan célzott terápiák fejlesztésével kapcsolatos, ahogyan ez a rákkutatásra általánosan is igaz. Egyre inkább terjed az a felfogás, amely szerint a legtöbb halálos

agydaganat megelőzésére és gyógyítására nem lehet elégséges egyetlen terápiás eljárás. Mindez a különböző módszerek kombinálását célzó vizsgálatok számának megnövekedéséhez vezetett. Ez az egyre inkább elterjedő szemléletmód az általános kezelések, mint a sugárkezelés vagy a kemoterápia mellett, újabb terápiás lehetőségek kidolgozását eredményezte.

Számos kutató van meggyőződve arról, hogy az ilyesfajta, többféle kezeléssel álló terápiák jelentik a reményt azoknak az embereknek, akiknél rosszindulatú gliómát diagnosztizálnak. A rosszindulatú glióma az agydaganatok egyik fajtája. Viszonylag ritkán fordul elő, de igen magas halálozási valószínűséggel jár már közvetlenül a diagnózis felállítását követően. A *glioblastoma multiforme*, egy, a család legagresszívabb tagjai közül, különösképpen nehezen volt gyógyítható korábban.

Az agydaganatok szakértői szerint a rosszindulatú gliómák hatékonyabb gyógyításának kulcsa az, hogy egyrészt pontosabban tudjuk meghatározni a betegek válaszképességét a különböző specifikus terápiákra, másrészt minél gyorsabban haladjunk előre a többféle terápiás lehetőség kombinálásával kialakítható új gyógymódok kifejlesztésében.

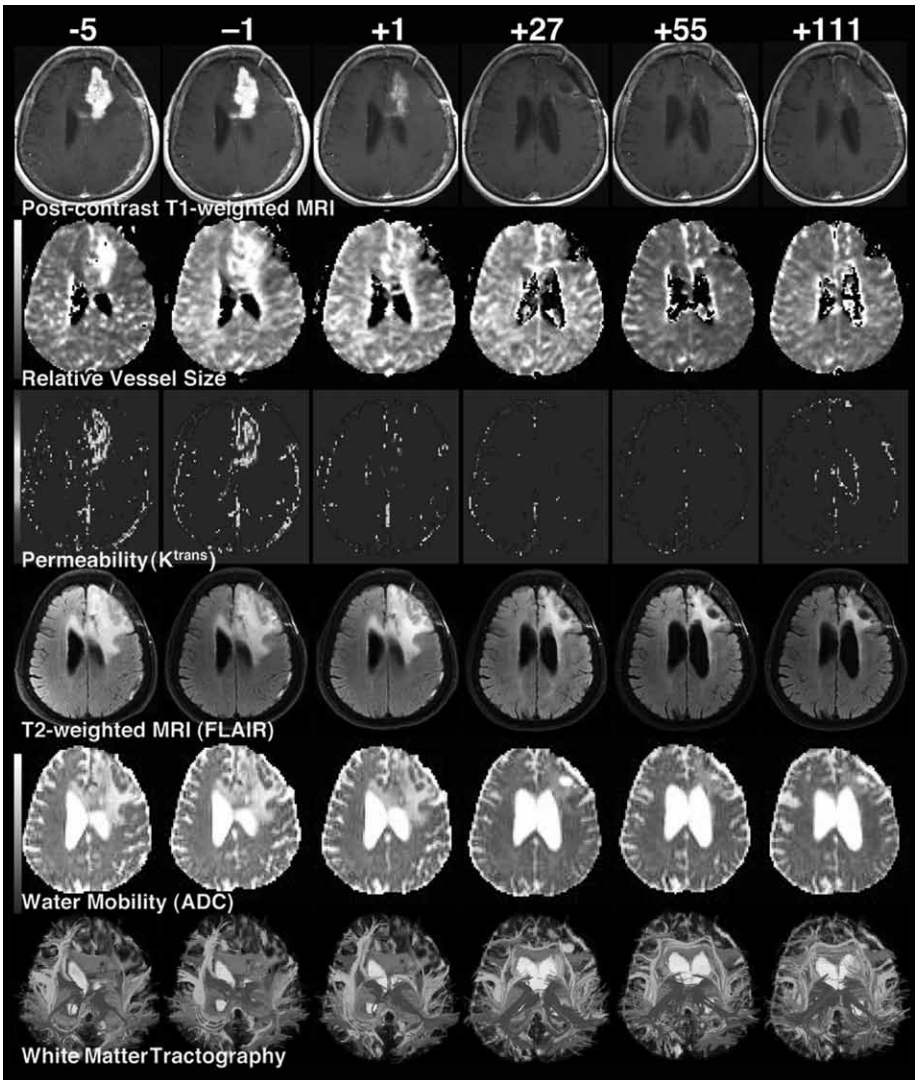
A tudósok felderítették azokat a specifikus jelátviteli komponenseket és útvonalakat, amelyeket a daganatok növekedésükhöz és terjedésükhöz használnak. A daganatok fejlődésének patogenezisééről szerzett, molekuláris szintű új ismeretek új lendületet adtak a klinikai kutatásoknak. Bár a tumorok közti különbségek kizárják azt, hogy minden tort egyféleképpen lehessen kezelni, mégis úgy tűnik, hogy vannak közös pontok a tumorok által használt jelátviteli útvonalak egyes elemeiben. A kutatók ezekre a közös jellemzőkre fókuszálják erőfeszítéseik egy részét.

Az egyik ígéretes próbálkozás, hogy megfosztják a daganatokat a vérrellátásuktól. Ezt a megközelítést manapság a rák számos típusánál tanulmányozzák. Rakesh Jain és munkatársai a Massachusetts General Hospital Cancer Centerből 2007 januárjában előzetes eredményeket a *Cancer Cell*-ben egy olyan kísérleti vegyületről számoltak be,



Rakesh Jain és a Massachusetts General Hospital Cancer Centerben dolgozó munkatársai egy olyan vegyületet vizsgáltak, amely nehezíti az agydaganatokat ellátó vérerek növekedését.

amely csökkenti a tumorokat ellátó vérerek növekedését.⁵ Ez az anyag, az AZD2171, blokkolja a VEGF, egy hatékony véredény-növekedést előidéző faktor, három elsődleges



A legvlaszképesebb tesztelt beteg agyának képein a kísérleti vegyület hatékonyan mutatkozik. A felső számok a kezelés kezdete előtti illetve a kezelést követő napokat jelzik. A felső képsor a daganat méretének időbeli csökkenését mutatja. A többi képsorban a tumort ellátó véredények méretének, a vér-agy gát átteresztőképességének és a daganat körüli területeken történő duzzadásnak a mérséklődése látszik. Az utolsó sorban a fehérállomány duzzadásának csökkenése látható.

receptorát. A VEGF-ről ismert, hogy megtalálható a glioblasztoma daganatokat ellátó erekben. (Az egészséges szövetben lévő, kifejlett vérereknek nem szükséges VEGF az életbenmaradáshoz.)

Tizenhat recurrens glioblasztomában szenvedő betegen végzett 2-es fázisú klinikai kipróbálás eredményei azt mutatják, hogy az AZD2171-gyel való kezelés a betegek felében 50 százalékkal vagy még többel csökkentette a daganatok méretét, és legalább 25 százalékkal a kísérletben résztvevők háromnegyedében. Az agyi képzőanyag eljárássok azt mutatják, hogy a kezelés hatására a vérerek normális állapotba kezd helyreállni. Néhány betegben ez a folyamat már egy adag gyógyszeres kezelés után elkezdődött. Kimutatták az agyi ödéma csökkenését is, ami az agyi tumorokra általánosan jellemző probléma. A kipróbálás folytatódik, és a kutatók remélik, hogy a szert hagyományos rákterápiákkal kombinálva is vizsgálhatják majd, újonnan diagnosztizált glioblasztomás betegekben.

A Duke Egyetem kutatói 32 előrehaladott gliomás betegen a kemoterápiában használt, *irinotecan* nevezetű szert kombinálták egy másik vérér-gátlóval, a *bevacizumab*bal (Avastin) 2-es fázisú klinikai kipróbálás során. A *Clinical Cancer Research*-ben, 2007 februárjában, James Vredenburgh és munkatársai által publikált előzetes eredmények szerint a kombináció hatékony ez ellen a halálos daganatforma ellen, és a kezelés toxicitása is "elfogadható".⁶ A betegek közel kétharmadában a daganat mérete legalább 50 százalékkal csökkent, és a páciensek 38 százalékában a tumorok fél év után sem kezdtek visszanőni. Ezzel szemben, a kemoterápia önmagában alkalmazva általában csak hat hétig - három hónapig lassítja le a glioma növekedését.

Vredenburgh és más agydaganat-szakértők szerint a rosszindulatú gliomák hatékonyabb gyógyításának kulcsa az, hogy egyrészt pontosabban tudjuk meghatározni a betegek válaszképességét a különböző specifikus terápiákra, másrészt minél gyorsabban haladjunk előre a többféle terápiás lehetőség kombinálásával kialakítható új gyógymódok kifejlesztésében. A klinikai kipróbálás jobb megtervezésének szükségességére is rámutatnak, annak érdekében, hogy a lehető legtöbb információt tudják megszerzeni a lehető legrövidebb idő alatt.

Gerincvelői sérülés: A klinikai kipróbáláshoz vezető út megalapozása

A klinikai kipróbálás jobb megtervezése került a gerincvelő-kutatás fókuszába is, annak érdekében, hogy az alap kutatások eredményei alapján terápiás lehetőségeket lehessen kidolgozni. 2007 márciusában egy nemzetközi, több tudományág képviselőiből alakult bizottság kidolgozta a gerincvelői sérülések gyógyítását célzó klinikai kipróbálásokra alkalmazandó alapelveket, amelyeket egy négycikkes sorozatban közölték a *Spinal Cord* című lapban.⁷⁻¹⁰

A Nemzetközi Kampany a Gerincvelői Bénulás Gyógyításáért (*International Campaign for Cures of Spinal Cord Paralysis*) kezdeményezés arra tesz kísérletet, hogy megszabja a jelenleg preklinikai vizsgálatokban tesztelt és jó eredményeket adó meg-

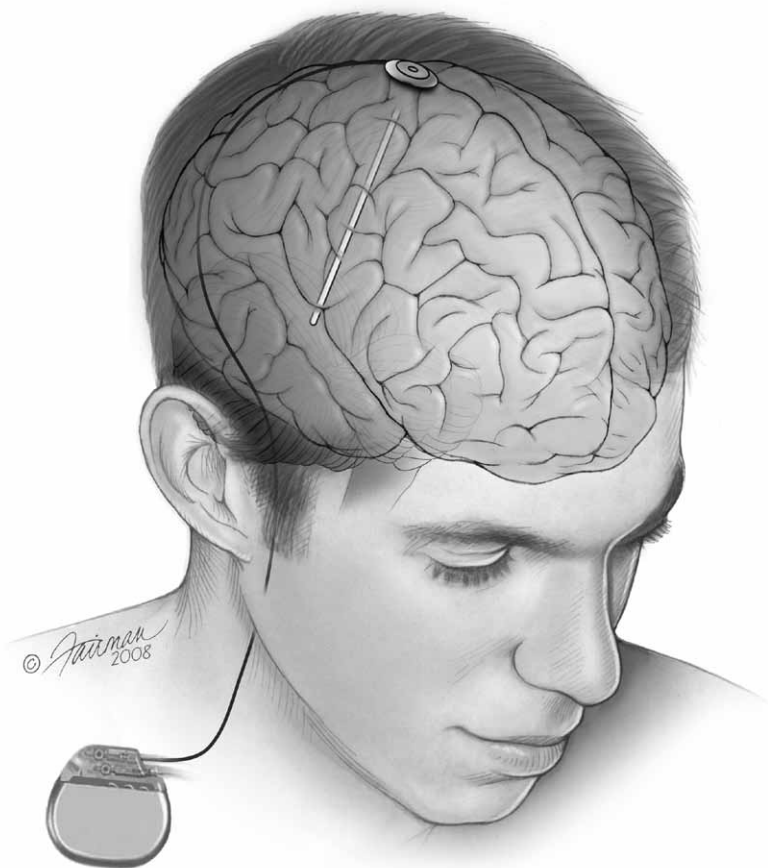
előző terápiás lehetőségek megvalósítható és hasznos klinikai kipróbálásának kritériumait. A bizottság felhívta a figyelmet arra, hogy szigorú etikai normákat kell követni az embereken történő klinikai kipróbálások megtervezésének és kivitelezésének során. A tervezés során figyelembe kell venni a várható eredményeket, és szigorúan meg kell határozni azokat a kritériumokat, amelyek alapján bevonják vagy kizárják az egyes betegeket a vizsgálatokba.

Egy példát említve, a szerzők azt tanácsolták, hogy a vizsgálatok eredményességének megítélésénél ajánlatos, hogy anatómiai és neurológiai értékelést egyaránt végezzenek. Fontos, hogy bemutassák az idegi kapcsolatok "újraalakulását" a gerincvelőben. Megbízhatóan kell mérni azt, hogy milyen mértékben képesek a betegek újra végezni mindennapi tevékenységeiket, és milyen mértékben javul életminőségük. Azokat a kritériumokat, amelyek alapján a betegeket bevonják vagy kizárják az adott vizsgálatba úgy kell meghatározni, hogy azok lehetőleg előzetes állatkísérletes és humán vizsgálati adatokon alapuljanak. A kritériumoknak tükrözniük kell a beavatkozás lehetséges jótékony hatásait; valamint a sérülésük súlyosságát, szintjét, típusát és mértékét, a kezelés által várt javulás mértékét. A vizsgálatba bevont személyeket adekvát módon és részletesen tájékoztatni kell a kockázatokról, a jótékony hatásokról és a kísérleti kezelés tudományos megalapozottságról. A tájékoztatást követően a vizsgálatba bevont személyek hozzá kell járuljanak a vizsgálatok elvégzéséhez, hangsúlyozták a szerzők.

Mind a kiértékelést vezető mind a kísérleti alany tekintetében vak, randomizált, megfelelő kontroll alanyokat használó vizsgálatok az optimálisak, állította a csoport. Ugyanakkor elismerték, hogy bizonyos esetekben ezek a feltételek nem teljesíthetők maradéktalanul.

A kritériumok megfogalmazására és ezzel együtt egységes vizsgálati protokollok kidolgozására egyre nagyobb az igény, mivel manapság elég gyakran fordul elő, hogy egyes kutatócsoportok teljesen kontrollálatlan körülmények között végeznek embereken klinikai beavatkozásokat. A betegek és hozzátartozóik ugyanis mindent vállalnak annak reményében, hogy olyan betegségekből, mint például a gerincvelő-sérüléssel járó bénulásokból felépülhessenek. Ez a probléma nagyon súlyosan jelentkezik olyan országokban, mint például Kínában, ahol hiányoznak a klinikai kutatásokat irányító szabályozások, ahol temérdek, előzetesen nem tesztelt összejt-beültetést végeznek gerincvelő-sérült betegeken. A bizottság arra is törekszik, hogy rámutasson a klinikai tesztelések más problémáira is, amelyek bizonyos összetett neurológiai betegségek gyógymódjainak fejlesztésekor jelentkezhetnek. Ilyen probléma például az agyvérzés kezelését célzó, új neuroprotektív terápiákat tesztelő klinikai mérő módszerek kellő érzékenységének hiánya.

NEUROETIKA



Hazugságvizsgálat, üzleti alapon	46
Mélyagyi ingerlés a súlyos depresszió gyógyítására	47
Az addikció genetikai alapjai	48
Diagnosztikai célú agyi képalkotás	50

Az idegtudomány területén lezajló rohamos fejlődésnek számos etikai vonatkozása is van. Mindez az idegtudományok mellett a neuroetikai kérdések gyors ütemű szaporodását is jelenti; a neuroetika egyre előkelőbb helyet foglal el a bioetika nagyobb területén belül. Ezt a gyors fejlődést jól jelzi, hogy az *American Journal of Bioethics* című újság 2007-ben a korábbi hat helyett tizenkét számot jelentetett meg, részben azért, hogy évente három teljes számot a neuroetikának szenteljen. Ezek, az *AJOB Neuroscience* című kötetek mostanra a Neuroetikai Társaság (*Neuroethics Society*) hivatalos lapjává váltak.

Az elmúlt évben négy fő újdonság kavarta fel a neuroetika területét, megbeszélést és vitát váltva ki: a hazugságvizsgálat elüzetiesedése, a mélyagyi ingerlés használata a depresszió kezelésére, az addikció genetikai szintű megértésében történt előrelépések, végül az agyi képalkotó eljárások fejlesztése diagnosztikus célokra.

Hazugságvizsgálat, üzleti alapon

Az utóbbi években a funkcionális, mágneses rezonanciával történő képalkotás (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI) jelentős fejlődésen ment át. A technikai újítások jelentősen növelték a fMRI használhatóságát különböző agyterületek aktivitásának feltérképezésére. A fejlesztések egyben lehetővé tették a fMRI hazugságvizsgálatra való felhasználását. Habár a kutatások még előzetesek és az eredmények sem teljesen egyértelműk, két cég is sietve kezdett fMRI-alapú hazugságvizsgáló eszközök és szolgáltatások fejlesztésébe: a Cephos Corporation és a No Lie MRI. A cégek által megjelölt lehetséges alkalmazások között található a bűnügyi nyomozás, a feltételes szabadlábra helyezés, gyermekek őrizetbevétele, a kémelhárítás valamint biztosítási és állambiztonsági kihallgatások.



Judy Illes a funkcionális mágneses rezonancia képalkotás-alapú hazugságvizsgálat szabályozására szólított fel Henry Greely szerzőtársával írt cikkben. Az eddigi vizsgálatok nem bizonyították a módszer megbízhatóságát, állítják a szerzők.

2007-ben az *American Journal of Law and Medicine* közölt egy cikket a Stanford Egyetemen dolgozó Henry Greely és jelenleg a British Columbia Egyetemen kutató Judy Illes társszerzősségével, amely a folyamatban lévő fMRI-alapú hazugságvizsgálatot célzó kutatásokat vizsgálta és mihamarabbi szabályozásra hívta fel a figyelmet.¹A szerzők mellett érvelnek, hogy habár a technológia ígéretes, a már meglévő vizsgálatok nem bizonyítják kellő pontossággal megbízhatóságát a való életben, különösképpen, ha tekintetbe vesszük az ezen kísérletekben tesztelt hazugságok mesterséges és triviális természetét.

Sőt, az eddig elvégzett kis mintaszámú vizsgálatok egyikét sem ismételte még meg senki, és annak az eshetőségét sem vették eddig figyelembe, hogy a kísérleti alanyok szándékosan becsaphatják a hazugságérzékelőket. A szerzők azt javasolják, hogy az FDA-nak, hasonlóan a gyógyszerek és más hatóanyagok használatára vonatkozó korlátozásokhoz, szigorú szabályozást kellene kidolgoznia a hazugságvizsgálati eljárások pontosságával, hatékonyságával és nagy mintaszámú vizsgálatokkal történő bizonyításával kapcsolatban. Egyben, törvénytelennek kellene nyilvánítani az engedélyeztetési folyamaton át nem esett eljárások reklámozását is.

Illes társszerzőként szerepel (a stanfordi Margaret Eatonnal együtt), a *Nature Biotechnology* 2007 áprilisi számában megjelent közleményben is, amiben a kognitív neurotechnológia elüzetliesedésével kapcsolatos néhány általános etikai, szociális és politikai kérdést elemez.² Ebben a cikkben felhívják a figyelmet a vizsgálatok szükségszerű pontosságára, a vizsgálatok során nyert adatokra vonatkozó titoktartásra és diszkrécióra, valamint a vizsgálati eszközöket gyártó cégek lehetséges érdekkellentéire.

A hazugságvizsgáló-ipar szabályozatlanságának egyik veszélyes következménye az, hogy etikátlanul kihasználják a társadalom legsérülékenyebb tagjait, mint például a neurológiai vagy pszichiátriai rendellenességben szenvedők. Ugyanakkor társadalmunk úgy tűnik, nagyon hiszékeny; sokan feltétel nélkül elfogadják a hazugságvizsgálati eljárások eredményeit függetlenül attól, hogy tudnák hogyan is működnek ezek a hazugságvizsgálók, hangsúlyozzák a szerzők.

Mélyagyi ingerlés a súlyos depresszió gyógyítására

A Parkinson-kór fizikai tüneteinek kezelésére használt mélyagyi ingerlés (*deep brain stimulation*, DBS) sikerén felbuzdulva valamint a mélyagyi ingerléssel esetlegesen kezelhető depresszióban részt vevő specifikus agyterületet azonosító képkalkító vizsgálatok nyomán, a kutatók a technika klinikai kipróbálásába kezdtek kezelhetetlen depresszióval küzdő betegek kisebb csoportján. A kezelés eredményeképpen, a tünetek jelentős csökkenéséről tanúskodó eredmények 2005-ben jelentek meg, azonban 2007-ben a kezelést etikai szempontból kezdték alaposabban megvizsgálni.

A mélyagyi ingerlés, még a Parkinson-kór kezelésében is, új technológia. A kezelt betegek számának szaporodásával a kutatók egyre többet tudnak meg a kezelés előre nem látható kockázatairól. 2007 júniusában az *Acta Neuropsychiatrica*-ban jelent

meg egy esettanulmány, ami arról számolt be, hogyan vezetett a mélyagyi ingerlés, az elektróda kontaktusának vagy az elektromos feszültségnek betudható módon öngyilkosságban végződő depresszióhoz két Parkinson-kóros betegnél.³

A biztonság mindig fontos, de az emberek hajlamosak jelentős kockázatot vállalni, ha gyógyulást remélnék olyan fizikai leépülést okozó és esetenként halállal járó betegségekben, mint pl. a Parkinson-kór, érvelnek a kutatók. A depresszió esete sokkal elmentmondásosabb; néhány, betegek érdekeit képviselő csoport szerint a betegség túldiagnosztizált; sokan azt mondják, hogy a megoldás az lenne, ha a betegek megtanulnák hogyan kell a betegségükkel megbirkózni; és megint mások a nagy számba kapható antidepresszáns szerek hatékonyságában bíznak.

Ugyanakkor, a mélyagyi ingerlést kezelhetetlen depresszió gyógyítására is ajánlják; olyan betegeknél, akik nem reagálnak gyógyszerekre. A kezelés sok betegnek vonzó, hiszen atékony kezelés hiányában a betegeket a legyengülés és esetenként az öngyilkosság fenyegeti. Azonban, arra vonatkozólag hogyan alkalmazzák a mélyagyi ingerlést a depresszió kezelésére, nincsenek kidolgozott protokollok. Vezető DBS kutatók részvételével 2007-ben tartottak egy megbeszélést, amelyen a DBS kísérleti alkalmazásával kapcsolatos irányelveket próbáltak megfogalmazni.

Egy másik etikai kérdés, hogyan valósítható meg a tájékozott hozzájárulás elve a depressziós betegek esetében. A súlyos depressziót esetenként kísérő szellemi leépülés és kétségbeesés ugyanis nagyban befolyásolhatja a betegek józan ítélőképességét. Az egész vita felett ott lebeg a elektrokonvulzív sokk-terápia kísértete, amelynek jótékony gyógyászati hatásait nem vitatják, de amely használata változatlanul szerfelett ellentmondásos.

Az addikció genetikai alapjai

Az addikció hátterében álló lehetsége génről számos tudományos cikket jelentettek meg 2007-ben. Colin Haile és munkatársai publikáltak például egy ilyenközleményt "A dopamin genetikája és szerepe kokain-addikcióban" címmel a *Behavior Genetics*-ben.⁴ Joel Gelernter és kollégái jelentették meg "A nikotinfüggőség genomikai vizsgálata: Az 5-ös kromoszóma hajlamosító lokuszának azonosítása" című cikket, ami a *Biological Psychiatry*-ban látott napvilágot.⁵

Etikai kérdéseket vetnek fel azok a kísérletes adatok, amelyek iagzolni vélik, hogy az addiktív magatartásnak genetikai alapjai vannak.

Az alkoholizmus esetében, Charles OBrien az *Addiction* 2007 novemberi számában megjelent kommentárja⁶ szerint, egyre több adapt bizonyítja, hogy az agyi *mu* opiát receptort kódoló gén egy változatának kifejeződése növeli az alkoholizmus kockázatát.

A gén kifejeződése fokozza az alkohol által kiváltott eufóriát. Ezekben az emberekben nagyobb valószínűséggel alakul ki opiát függőség is. Ugyanakkor, az ilyen betegek jól válaszolnak az alkoholizmus kezelésében alkalmazott, *naltrexone* nevű szerre.

Az addiktív viselkedésre hajlamosító génekre vonatkozó kísérletes bizonyítékok etikai kérdéseket vetnek fel. A kérdések egy része a vizsgálatok megbízhatóságára vonatkozik. Amennyiben bizonyos gének valóban hajlamosítanak addikcióra, de teljes bizonyossággal nem határozzák meg azt, érdemes –e egyáltalán szűrni az embereket ezekre a génekre? Milyen biztonsággal kell előre jeleznie az addikció veszélyét vagy milyen mértékben kell meghatározni a lehetséges terápia kiválasztását annak a génnek, amelynek a jelenlétét diagnosztikai tesztekkel akarjuk kimutatni? Milyen életkorban kellene a tesztvizsgálatokat elvégezni? Annak az ismeretnek a megszerzése például, hogy egy gyerek hajlamos a nikotinfüggőségre, a szükséges óvintézkedések megtételére készítetheti a szülőket; pl a cigarettareklámok elleni védelem. Ugyanakkor, ez a tudás túlzott szülői gondoskodáshoz és felesleges szülői szorongáshoz is vezethet. Valakinek a saját függőségi hajlamáról való tájékoztatása önbeteljesítő tudássá is válhat. Ugyanakkor, a hajlamosító gének ismerete, ha már az addikciót diagnosztizálták, értékes információt jelentene a legmegfelelőbb kezelés kiválasztásához.

A tanácsadás további kérdéseket vet fel: Mit lenne tanácsos az orvosnak mondania egy szülőnek, akinek a gyereke olyan géneket hordoz, amelyek jelzik, hogy a gyerek nagyobb valószínűséggel lesz dohányos, alkoholista vagy heroinfüggő? A kérdés még kényesebbé válik, ha a genetikai feltérképezés már *in utero* elvégezhető. A magzat genetikai adottságainak ismeretében a szülők esetleg újragondolhatják, akarják-e a terhességet.

Az addikcióra való hajlam korai felismerésének a lehetősége felveti a kérdést, hogy a függőség elleni szereket (mint a *naltrexone*) érdemes lenne -e megelőzőként adni, mielőtt a függőség ténylegesen kialakulna. Tekintettel az addikció kezelésének magas költségeire, a munkaadóknak és biztosítási társaságoknak esetleg erőteljes érdeke fűződne a teszteléshez, és hátrányosan megkülönböztethetnék a gének hordozóit. (A jelenlegi törvények tiltják a genetikai információk kiadását biztosítóknak és munkaadóknak.)

Csakúgy mint bármilyen más genetikai abnormalitás esetében, az addikcióra való hajlam ismerete a lehetséges szociális megbélyegzés etikai kérdését is felveti. A hajlamosító géneket hordozóknak nehézségekbe ütközhet házastársat illetve reprodukciós partnert találni, továbbá szülők érezhetik bűnösnek magukat a rossz gének továbbadása miatt, még akkor is, ha a gyerekek aktuálisan nem szenved függőségben. Ahogy egyre többet tudunk meg az addikció genetikai kockázati faktorairól, ezeknek a kérdéseknek a tisztázása egyre sürgetőbbé válik.

Diagnosztikai célú agyi képpalkotás

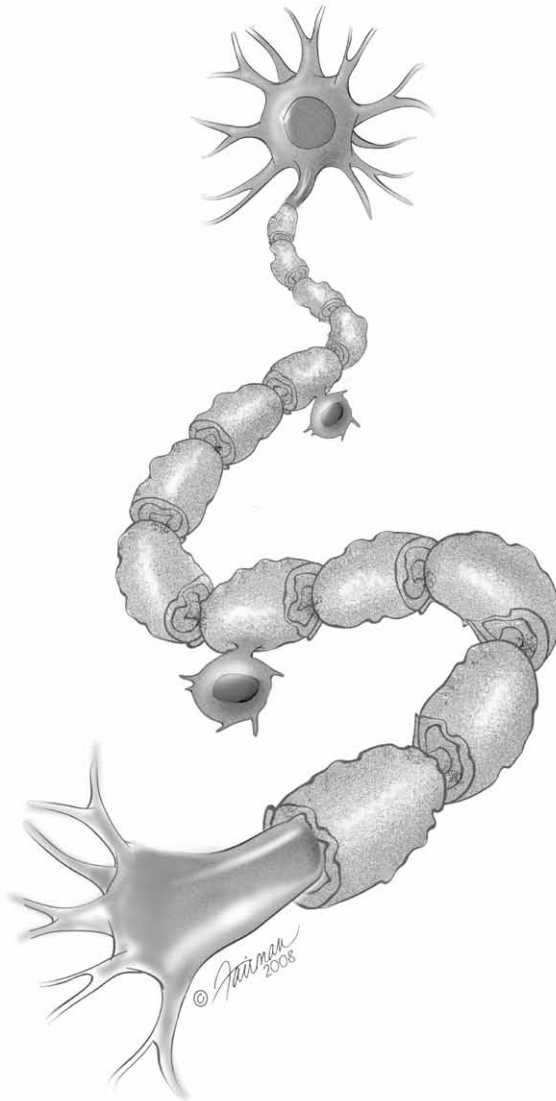
Míg az agyi képpalkotási technikák alkalmazására a legtöbb pszichiátriai betegségnek diagnosztizálásában még mindig várunk, 2007-ben előrelépések történtek olyan speciális, agyi képpalkotáshoz használt vegyületek kifejlesztésében, amelyek használhatónak tűnnek az Alzheimer-kór és a demencia más formáinak felismerésében. 2007 augusztusában Agneta Nordberg jelentetett meg egy összefoglalót a *Current Opinion in Neurology*-ban⁷ egy új, pozitron-emissziós tomográfiát használó, amiloidot kimutató képpalkotási technikáról, amellyel egyértelmű különbséget lehet kimutatni Alzheimeres betegek és egészséges kontrollok agya között. Ezzel a módszerrel lehetségessé válhat az Alzheimer-kór korai diagnosztizálása. Hasonlóképpen, az *Archives of Neurology* 2007 márciusi számában⁸ publikált egyik esettanulmány a *Pittsburgh Compound B* nevű, képpalkotásban használt anyag sikeres alkalmazásáról számolt be enyhe szellemi leépülés kimutatásában.

Az ezekhez hasonló vizsgálatok reményt adnak arra, hogy a képpalkotó módszerek segíteni fognak a szorongásos megbetegedések és az autizmus spektrumzavarok pontosabb diagnosztizálásában is. Erre azonban még várunk, addig, amíg ezeknek a betegségeknek a biológiai alapjai jobban érthetővé válnak. A képpalkotó technikák alkalmazásának legforrongóbb területe a korlátozott tudatszintek vizsgálatával kapcsolatos, különösképpen annak pontos elkülönítésével, hogy egy ember tartós tudattalan (vegetatív) állapotban vagy minimálisan tudatos állapotban van-e.

Habár jelentős technikai előrelépések nem történtek ezen a területen 2007-ben, az etikai szabályozás ezen a területen is továbbfejlődött. Judy Illes és Joseph Fins vezetésével júniusban rendeztek egy sokrésztvevős tudományos szimpóziumot a Stanford Egyetemen, "Etika, idegi képpalkotás és limitált tudatállapotok" címmel, ahol tudós szakemberek vitatták meg ezeket a kérdéseket. Számos pontban megegyezés született. Megállapodásra jutottak pl. abban, hogy mik lehetnek a korlátozott tudatállapotokban lévő betegeken végzett, idegi képpalkotással történő kutatások és klinikai vizsgálatok céljai; hogyan történjen az ilyesfajta vizsgálatokra történő, tájékozott beleegyezés vagy felhatalmazás megszerzése; valamint abban, hogy milyen etikai szempontokat vegyenek figyelembe a vizsgált személyek kiválasztása és a tesztelés megtervezése során. Az *American Journal of Bioethics Neuroscience* ennek a témának szentelt, speciális száma megjelenés előtt áll.

Habár a neuroetikusok megegyezésre jutottak ezekben a kérdésekben, és a képpalkotás fejlődése kétségtelenül megállíthatatlan, a kutatók és a klinikusok folytatják vitájukat azokról a jóval kényesebb kérdésekről, hogy hogyan értelmezhetőek az agyi képpalkotással készült képek és mi azok előrejelzési értéke tudati rendellenességekkel bíró betegeknél. Ennek a vitának a részeként, a *Neurology* című folyóirat áprilisi számának egyik közleményében Joseph Fins, Nicholas Schiff, és Kathleen Foley megpróbálkozott a minimális tudatállapot epidemiológiájának leírásával; ebből a betegségből való felépülés mechanizmusának tisztázásával, klinikai szempontból hasznos diagnosztikus és prognosztikus markerek azonosításával.⁹

NEUROIMMUNOLÓGIA



Az IL-7 receptor központi szerepe

52

A Nap derít fényt a sclerosis multiplexre

55

Az immunrendszer egymással összefüggő sejteknek és azok molekuláinak hatalmas és változatos arzenálját használja arra, hogy megvédjen minket a betegséget okozó organizmusok állandó támadásával szemben. Jóllehet, ha nem megfelelően célzott vagy szabályozott, az immunrendszer sejtjei és molekulái maguk okozhatnak betegséget.

Habár nem tisztázott, miért, de úgy tűnik, az immunrendszer támad a *sclerosis multiplex* nevezetű idegrendszeri betegségben. Az idegsejt-axonok szigetelő burkának immunrendszer-közvetítette károsodása az agyban és a gerincvelőben megváltoztatja az idegi impulzusok egyik sejtről a másikra történő terjedését. A *sclerosis multiplex* különféle tüneteket okozhat a látási zavaroktól a járási nehézségekig, gyakran hullámzó megjelenést mutatva, amelyben a tünetek periódikusan egyre rosszabbodnak.

Mind a gének, mind a környezetet hatással van a *sclerosis multiplex*re való érzékenységre, de valószínű, hogy sok különböző gén és sok különböző környezeti tényező egymásrahatása játszik szerepet a betegség kialakulásában és előrehaladásában. A 2007-es kutatások az immunrendszeren keresztül ható genetikai és környezeti tényezők közreműködéséről szolgáltattak új bizonyítékokat.

Az IL-7 receptor központi szerepe

A *sclerosis multiplex* kockázatát növelő genetikai hátteret először 1972-ben hozták kapcsolatba az immunrendszeri gének egy HLA-nak nevezett csoportjával. Azóta, további specifikus genetikai kockázati faktorok azonosítása terén viszonylag kevés új felfedezés történt. Az emberi génállomány bázisszortíjének (a DNS-utasítások teljes készlete, ami jelen van minden egyes emberi sejtben) 2001-es közzététele azonban a genetikai elemzésekben hatalmas lehetőségeket nyitott meg. Új laboratóriumi technikák és nagyteljesítményű számítógépek használatával a kutatók képessé váltak korábban elképzelhetetlen mennyiségű adat elemzésére; tűt keresve a genomiális szénakazalban.

Az emberi genetikai állomány 3 milliárd bázispárja közül a variáció legnagyobb része 250 000 – 500 000 DNS-szakaszra korlátozódik. Ennek a rengeteg szakasznak az egyidejű vizsgálata DNS *microarray* vagy „gén-*chip*” módszerekkel lehetséges. A teljes genomot érintő összehasonlítások mellrákkal, szívbetegséggel és cukorbetegséggel kapcsolatos géneket tártak fel.¹ Ezekhez a vizsgálatokhoz óriási vizsgálati mintaszámok szükségesek ahhoz, hogy olyan esetekben is ki lehessen statisztikailag jelentős kapcsolatok mutatni, amikor a betegség kialakulásához több önmagában kis hatással bíró genetikai tényező egyidejűúaktiválódása szükséges. (Továbbiakat a „genom-szintű asszociációkról” lásd még a Pszichiátriai, viselkedési és függőséget okozó betegségek cím alatt, a 63. oldalon.)

A *sclerosis multiplex* kockázatát jelentő gének felderítését célzó egyik genom-szintű vizsgálat eredményeit a *New England Journal of Medicine* augusztus 30-i számában tették közzé.² A kutatók egy nemzetközi konzorciuma összesen több mint 12 000 mintában több százezer egyéni genetikai változást vizsgált gén-*chip* technológia segítségével. A kapott eredmények megerősítették a HLA régió és a betegség közötti kapcsolatot, de ezen kívül két másik markert is találtak, egyet az interleukin-2 (IL-2) receptor gén-



DNS microarray vagy "gén-chip" segített felderíteni a sclerosis multiplex genetikai kockázati faktorait.

jében, és egy másikat az interleukin-7 (IL-7) receptorában. Az interleukinek immunrendszeri fehérjék, amelyeken keresztül a sejtek egymással kapcsolatokat alakítanak ki és befolyásolják más sejtek működését.

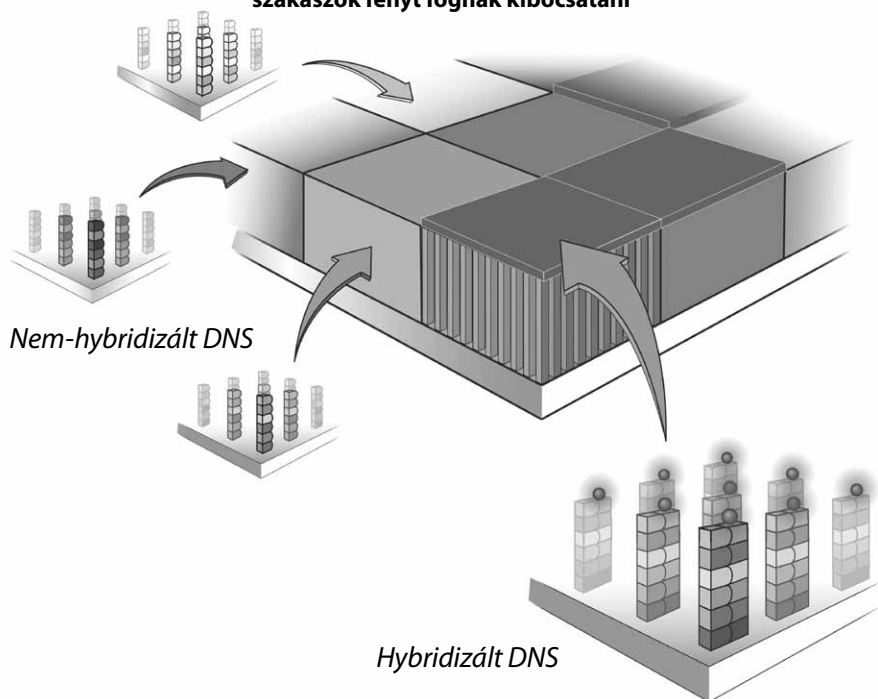
Ezek a receptorok fontosak az immunrendszer sejtjei közötti jelátvitelben. A HLA génnel kapcsolatos fehérjékhez hasonlóan, az IL-2 és IL-7 receptorok az immunrendszer fontos szabályozó molekulái, ezért hihetően hangzik, hogy a két interleukin-receptort kódoló génnek esetleg szerepe lehet a *sclerosis multiplex* kialakulásában. Ugyanakkor, ebben a tanulmányban nem tettek kísérletet semmi másra, mint a gének közötti statisztikai kapcsoltság kimutatására.

Gyakori, hogy genetikai vizsgálatok egy bizonyos betegség kialakulásával kapcsolatban számos lehetséges genetikai kockázati faktort valószínűsítenek, amelyek közül önmagában egyik sem tűnik nagyon erősnek. Az is gyakori, hogy az ilyen módon valószínűsített kockázati faktorok jelentőségének igazolását célzó kísérletek teljes kudarcba fulladnak. Számos különböző kísérleti megközelítés kombinálásával, a Duke Egyetem Humán Genetikai Centrumában dolgozó Michael Hauser kidolgozott egy új módszert, amelyet "genomiális konvergencia"-nak keresztelt el. A tudósok úgy remélik, hogy ezzel a módszerrel rátalálhatnak a legígéretesebb gén-jelöltekre.

Egy genetikai marker jelentőségét megerősíthetik olyan vizsgálatok, amelyek összefüggésbe tudnak hozni géneket adott családokban gyakrabban előforduló betegségekkel; amelyek olyan géneket vizsgálnak, amelyek együtt öröklődnek át; amelyek azt elemzik, hogy milyen gének aktívak a beteg szövetekben. Ezt a módszert használták már számos összetett neurológiai betegség genetikájának a vizsgálatára, köztük a Parkinson- és az Alzheimer-kór, csakúgy, mint a *sclerosis multiplex* esetében.

A *Nature Genetics* 2007 szeptemberi számában megjelent két tanulmányban a szerzők azt írják le, hogy genomiai konvergencia módszerrel korábbi funkcionális és genetikai vizsgálatokban ígéretesnek mutató géneket vizsgáltak.^{3,4} A genomikai leírás-

A GeneChip Array-t ha lézerténnel megvilágítjuk a hybridizált DNS szakaszok fényt fognak kibocsátani



A hybridizált DNS-szakaszok fényt bocsátanak ki, amikor a lézerténnel megvilágítja a sokmillió DNS fragmentumot hordozó microarray-t.

sokhoz hasonlóan, a *Nature Genetics*-ben közölt tanulmányok szerzői is hangsúlyozták az IL-7 receptor jelentőségét. Valójában, azonosították ugyanazt az egyetlen bázist érintő mutációt (egy nukleotidot érintő polimorfizmus, *single-nucleotide polymorphism*, SNP) az IL-7 receptort kódoló génben, amit már korábban is feltételeztek.

Ezt a genetikai változatot tartották felelősnek annak okozásáért, hogy a receptor kisebb valószínűséggel kötődik a sejtthártyához, ahol betölthetné jelátviteli szerepét, és nagyobb valószínűséggel fordul elő oldott formában, ahol hozzákötődve az IL-7-hez megakadályozza annak interakcióját más sejtekkel. És valóban, ez volt a helyzet, mind a laboratóriumi körülmények között, mind a *sclerosis multiplex*ben szenvedő emberekben. Ez az elváltozás elméletileg csökkenti az IL-7 hatását a szervezetben. Ezen felül mind az IL-7 mind az IL-7 receptor génjének kifejeződése megváltozott a beteg emberek agy-gerincvelői folyadékában.

A bizonyítékok továbbra is szaporodnak arról, hogy az IL-7 és receptora fontos szerepet játszik a betegség folyamatában, habár az nem tisztázott, hogyan. Az IL-7 receptor gén ugyan csak kis mértékben növeli a betegség kialakulásának kockázatát, az IL-7

receptort egyre nehezebb figyelmen kívül hagyni a betegség értelmezésében. Újabb vizsgálatok, amelyek segíthetnek az IL-7 receptor szerepének pontos megértésében elvezethetnek a *sclerosis multiplex* új kezelési eljárásainak kidolgozásához is.⁵

Az IL-7 útvonal persze csak egy a számos lehetséges mechanizmusok közül, amelyek előidézhetik a betegséget a betegség. Ennek és más genetikai markereknek a beható vizsgálata végül elvezethet annak megértéséhez mi is zajlik le az egyes betegekben a betegség kialakulása során, segíthet a diagnosztikai eljárások fejlesztésében, és személyre szabott kezelési stratégiák kidolgozásában.

A Nap derít fényt a *sclerosis multiplexre*

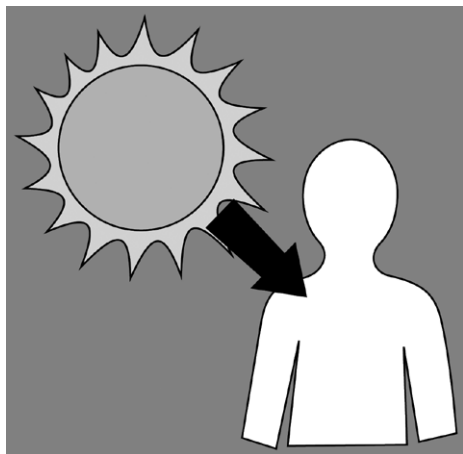
A *sclerosis multiplex* megjelenésének kockázata szoros összefüggésben áll a földrajzi szélességgel; az egyenlítőtől való távolabbi élőhely növeli a betegség bekövetkeztének valószínűségét. Még a közös ősektől származó emberek is különbözhetnek érzékenységükben, amennyiben különböző szélességi körön élnek, különösen fiatal korukban. A legújabb kutatások arra engednek következtetni, hogy a jelenség hátterében a Nap áll.

A *Neurology*-ban közölt egyik tanulmány a gyerekkori napsugárzás hatását vizsgálta egypetéjű ikerpárokon Észak-Amerikában.⁶ A Dél Kalifornia Egyetemhez tartozó Keck Orvosegyetemen dolgozó Thomas Mack vezetésével végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az ikerpárok közül az, aki több időt töltött gyerekként a szabad levegőn (a tengerpartra járt vagy csapatsportokat játszott például) kisebb valószínűséggel betegedett meg *sclerosis multiplex*ben. Genetikailag azonos ikrek vizsgálatával, a ki tudták mutatni a környezeti tényezők és a betegség kialakulása közötti kapcsolatot, kiküszöbölve a genetikai különbségek zavaró hatásait.

Egy másik, Norvégiában végzett és a *Journal of Neurology*-ban megjelentetett kísérletsorozat azt mutatta, hogy gyerekkori napsugárzás csökkenti a *sclerosis multiplex* kockázatát.⁷ A vizsgálat azt is megmutatta, hogy a halban gazdag étrend is csökkenti a kockázatot. A szerzők, Margitta Kampman vezetésével, azt feltételezték, hogy a hal magas D-vitamin-tartalma lehet ennek a magyarázata.

A bizonyítékok a D-vitaminnak az agyra gyakorolt közvetlen hatását támasztották alá. Más vizsgálatok azt is kimutatták, hogy a D-vitamin állatmodellekben csökkenti az agyvérzés bekövetkezésének valószínűségét. A napsugárzás védő hatása származhat egyfelől az ultraibolya-sugárzás közvetlen hatásából vagy közvetett módon, a D-vitamin képződésén keresztül. A D-vitamin egy kis részét a táplálékból nyerjük, mégis túlnyomó többségét bőrünk állítja elő a napsugarak segítségével, ezért is nevezik néha a D-vitamint a napsugár-vitaminnak. Télen, amikor a nappalok rövidebbek, és a Nap alacsonyabban jár az égen, gyakoriak a D-vitamin-hiányos állapotok. Valójában azok az emberek, akik Boston földrajzi szélességén vagy északabbra élnek, a napsugárzás hiánya miatt nem jutnak egyáltalán D-vitaminhoz november és február között.

A D-vitaminról ismert, hogy fontos szerepet játszik a csontok tömörségének fenntartásában. Talán kevésbé jól ismertek a D-vitamin immunrendszert érintő szabályozó hatásai. D-vitaminra érzékeny receptorok találhatóak az immunrendszer sejtjein, és



2007-es kutatások arra utalnak, hogy a napsugarak révén a bőrben keletkező D-vitamin csökkentheti a sclerosis multiplex kockázatát..

a D-vitamin-hiányt összefüggésbe hozták autoimmun illetve gyulladásos betegségekkel, mint pl. az asztma, a *rheumatoid arthritis*, különböző gyulladásos bélbetegség vagy a cukorbetegség. Tudósok a D-vitamin védő szerepét a *sclerosis multiplex* egérmódeljeiben is kutatják.

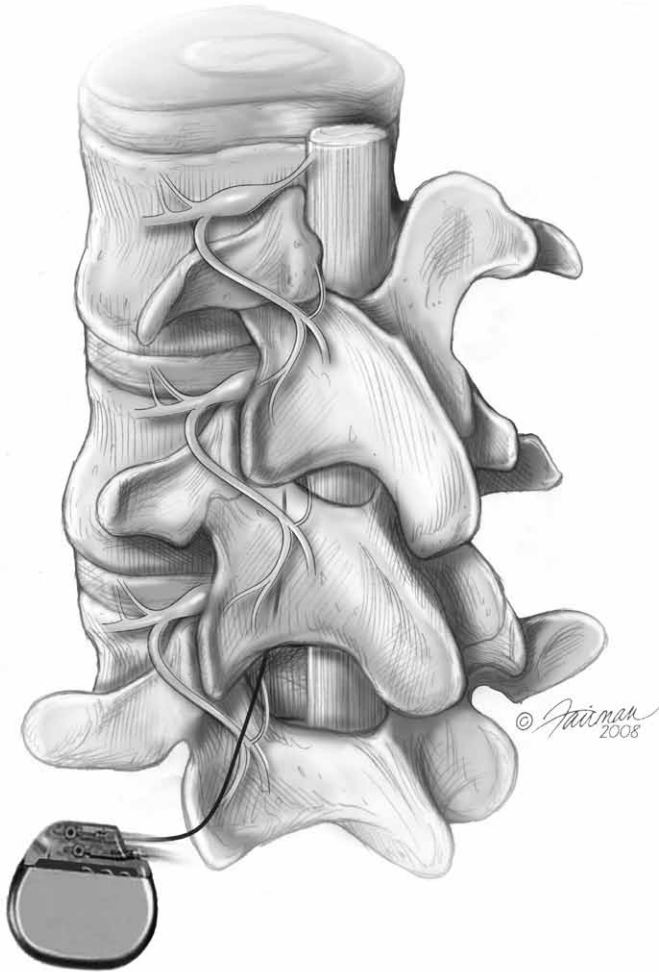
Számos populációs vizsgálat jutott arra a következtetésre, hogy a vérben lévő D-vitamin szintje fordítottan arányos a *sclerosis multiplex* kialakulásának kockázatával. Egy Tasmaniában, Ausztráliában végzett felmérés azt mutatta, hogy a beteg emberekben alacsonyabb volt a vér D-vitamin-szintje.⁸ A *Journal of the American Medical Association*-ban 2006 december 20-án közölt egyik cikk szerint egy egyesült államokbeli katonai alkalmazott bizonyos időközönként mérte a D-vitamin szintjét, és azt találta, hogy annak csökkent mennyisége megelőzte a *sclerosis multiplex* tüneteinek jelentkezését.

Ez az eredmény alátámasztja azt az elképzelést, a korlátozott mozgásképességű betegek is elsődlegesen a D-vitamin-hiány járul a *sclerosis multiplex* kialakuláshoz, mintsem az, hogy a betegek kevés időt töltenek a napon.⁹ Egy másik tanulmány, melyet Finnországban készítettek és a *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* című lapban publikáltak, azt mutatta, hogy a D-vitamin szintjének a vérben való csökkenése a tünetek rosszabbodásával társult.¹⁰

A *sclerosis multiplex* és más betegségek kialakulásában tapasztalt jelentős szerepe miatt a kutatók ajánlásokat fogalmaztak meg a D-vitamin étrendi beviteléről. Az amerikai Nemzeti Tudományos Akadémia Orvosi Intézete (*Institute of Medicine of the National Academy of Sciences*) jelenlegi állásfoglalása szerint napi 200 Nemzetközi Egység (*International Units, IU*), vagyis 5 mikrogramm D-vitamin bevitele a megfelelő a legtöbb, 50 éves és annál fiatalabb ember számára. 2007 szeptemberében a Kanadai Gyermekgyógyász Társaság (*Canadian Paediatric Society*) állásfoglalást tett közzé azzal az ajánlással, hogy terhes és szoptató anyák számoljanak akár napi 2 000 IU igécszítő D-vitamin bevitellel.¹¹

A csoport arra is javaslatot tett, hogy a kizárólag anyatejjel táplált csecsemők kapjanak 400 IU D-vitamint és az 50 szélességi foktól északra élő csecsemők (körül-belül olyan messze északon, mint az Alberta-ban lévő Edmonton, vagy még északabbra) juszanak 800 IU-hoz a téli hónapokban. Állatokon végzett kísérletek arra utalnak, hogy a D-vitamin a *sclerosis multiplex* megelőzésére és kezelésére egyaránt használható; azonban további vizsgálatok szükségesek, mielőtt ezeket az eredményeket embereken is alkalmazni lehet.

A FÁJDALOM



Krónikus fájdalom és ópiát addikció

60

Célkeresztben a fájdalom

61

A hátfájás hatékony kezelése idegstimulációval

62

A fájdalom az elsődleges ok, amiért az emberek orvosi segítségért folyamodnak az Egyesült Államokban. Ennek ellenére igazán hatékony fájdalomcsillapítókból még ma is nagyon szűkös a választék. Az orvosok folyamatos küzdelmet folytatnak, hogy hatékony eszközöket találjanak és kezeljék mind a krónikus, mind az akut fájdalmat.

A fájdalomkutatók számos előrelépést tettek 2007-ben. Egyesek az erőteljes ópiát szerekhez való hozzászokás mérséklésének lehetőségeit keresték. Mások egy döntő jelentőségű fájdalomjelző útvonalat azonosítottak, amely új utakat nyit meg olyan betegek kezelésében, akik gerincvelői sérülést követő „fantom” fájdalomtól szenvednek. Ismét mások a krónikus neuropátiás fájdalom kezelésére dolgoztak ki egy új, a korábbiaknál hatékonyabbnak tűnő terápiát, reményt adva millióknak, akik bénító háti fájdalomtól szenvednek.

Krónikus fájdalom és ópiát addikció

Évezredek óta használták az ópiumot a fájdalom és a szenvedés enyhítésére. Az ópiumszármazékok, az ún. ópiátok, manapság is használatosak legális és illegális célokra egyaránt. Erőteljes euforikus hatásuk miatt gyakran okoz függőséget. Az orvosok számára ez egy súlyos probléma, ugyanis nem könnyű egyensúlyban tartani a betegek fájdalomcsillapító iránti igényét, és a függőség kialakulásának veszélyét.

Érdekes megfigyelés, hogy a krónikus fájdalom számos formájában az ópiátoknak nincs fájdalomcsillapító hatásuk. A Wake Forest Egyetem orvosi karának kutatói úgy találták, hogy a krónikus fájdalom az egyén hajlamát is csökkenti a függőség kialakulására bizonyos opioid származékok, mint pl. a morfium, hidromorfin és fentanil szedése esetén. Az *Anesthesiology* című folyóirat 2007 február 27-i számában megjelentek közleményben a kutatók arról számoltak be, hogy leleteük szerint ha az opioidok szedése során a krónikus fájdalmat nem csillapodik kellő mértékben, a betegek abbahagyják a felírt opioidok szedését és más gyógyszerek, mint pl. a heroin vagy metadon, után néznek. Ezek a szerek ugyan hatékonyabban enyhítik a krónikus fájdalmat, de a betegeknek szembe kell nézniük az ezekre a szerekre biztosan kialakuló függőség félelmetes következményeivel.¹

A Wake Forest-i kutatók katétert ültettek olyan patkányokba, amelyekben a gerincvelői idegek lekötésével, vagy roncsolásával krónikus fájdalmat váltottak ki. A fájdalom állapot kialakulása után megtanították az állatoknak, hogy maguknak adagoljanak klonidint és adenzint, két olyan ópiát származékot, amelyek általában hatékonyan csillapítják a fájdalmat. A kutatók azt találták, hogy egyik hatóanyag sem volt hatásos a kontroll állatok magatartására, mivel, mint mondják, nem gerincvelői, hanem a nagygyanban lévő területek felelősek a heroin-függőség kialakulásáért.

Krónikus fájdalomtól szenvedő patkányokban azonban, a kutatók azt tapasztalták, hogy a klonidin adagolása drasztikusan lecsökkentette a heroin kereső viselkedésformát. Az adenzin gerincvelői adagolása pedig nem befolyásolta a heroin-kereső magatartást idegsérülés által kiváltott fájdalomtól szenvedő állatokban, noha ismert, hogy ez a hatóanyag képes enyhíteni a fájdalommal szembeni túlérzékenységet. Ezek az

eredmények arra utalnak, hogy, legalábbis kísérletes állatmodellben, mind a klonidin, mind az adenzin együttesen adagolva képesek csökkenteni a fájdalmat anélkül, hogy fokoznák a heroin hozzászokás veszélyét.

A krónikus fájdalomban szenvedő betegek egy csoportja fokozottan hajlamos drog-függőség kialakulására.

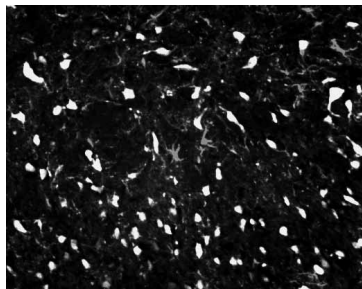
Egy másik tanulmány feltárta, hogy a krónikus fájdalomban szenvedő betegek egy csoportja fokozottan hajlamos drog-függőség kialakulására. A Massachusetts-i Általános Kórház kutatói számos tanulmány eredményeinek elemzésével arra keresték a választ, milyen kapcsolat van a krónikus fájdalom csillapítása és az ópiátokhoz való hozzászokás kialakulása között. A kutatók az elemzés eredményeit a Pain (Fájdalom) című folyóirat júniusi számában közzölték. Azt találták, hogy az a korábbi feltételezés, miszerint az ópiát függőség ritkább lenne a krónikus fájdalommal kezelt betegekénél, semmiképpen sem helytálló.² A drog-függőség és más negatív viselkedésformák a krónikus fájdalom betegek egy csoportjában igen gyakori. A drog-függőség kialakulása azonban az egyes betegekénél nagyon eltérő formákban jelentkezik. A függőség általában lassan és fokozatosan alakul ki ezért nehezen követhető.

Bár az orvosoknak számos lehetősége van a krónikus fájdalomban szenvedők kezelése során az ópiátokhoz való hozzászokás megelőzésére, a kutatók szerint jobb eszközökre van szükség ahhoz, hogy ki lehessen szűrni azokat, akik hajlamosak függővé válni. Az orvosok, teszik hozzá, ezeknek a szűrési módszereknek a bírtokában, az addiktológia szakértőivel együtt, az opiátoktól különböző alternatív módszereket fejleszhetnek ki a krónikus fájdalom kezelésére.

Célkeresztben a fájdalom

A gerincvelői sérültek közel 80 százalékánál alakul ki klinikailag jelentős fájdalom, melyet a betegek égető-, viszkető-, hasogató- vagy szúró érzésként írnak le. Számos gerincvelő sérült, akiknél a sérülés valamely testrészt érzéskiesését okozza szenved fantom fájdalomban. Ezek a betegek fájdalmat érzékelnek ezeken az amúgy teljesen érzéketlen területeken.

Az idegrendszer téves működése okozza az abnormális fájdalmat, amely gyakran alakul ki gerincvelői sérülést követően, mondják a Yale Egyetem Idegtudományi és Regenerációs Kutatóközpontjának tudósai. A kutatók a Journal of Neuroscience 2007 február 28-i számában közzölték, hogy először mutattak ki sérült gerincvelőben egy direkt jelátvivő útvonalat az idegsejtek és a mikroglia között. A mikroglia sejtek immunsejtek, amelyek az idegrendszerben tartózkodnak és gyulladáshoz vezetnek, amelyek ki az idegrendszer védelmében, de esetenként éppen hogy károsítják az agyat ezáltal.³



A mikroglia sejtek, melyek itt az ágyági gerincvelő hátsó szarvában fénylő foltokként láthatóak a sötétebb idegsejtek között, azok közé tartoznak, amelyek felelősek a gerincvelői sérülés utáni krónikus fájdalom kialakulásáért.

Gerincvelői zúzódáson átesett felnőtt patkányokon a kutatók megfigyelték, hogy a prosztaglandin E₂ (PGE₂) nevű molekula központi jelentőségű a mikroglia által közvetített krónikus fájdalomban. Ez a molekula a mikroglia aktivációja révén szabadul fel és hozzájárul a gerincvelői idegsejtek sérülést követő fokozott érzékenyégének kialakulásában.

A mikroglia-idegsejt jelátvivő útvonal befolyásolása, mondják a Yale kutatói, sikeres fájdalom kezelést eredményezhet gerincvelői sérülést követően. A kutatók olyan vegyületeket vizsgálnak, amelyek a jelátvivő-útvonalat különböző pontokon gátolják. A mintavegyület a minociklin, amelyet számos fertőzés kezelésére alkalmaznak, az Amerikai Gyógyszer- és Élelmiszerügyi Bizottság által jóváhagyott antibiotikum. A monociklin klinikai hatékonyságát olyan kórképek esetében is vizsgálják, mint a Huntington-kór, az amiotrófiás laterális szklerózis és a szklerózis multiplex.

A Yale csapata pozitron emissziós tomográfia nevű képalkotó eljárás segítségével azt is vizsgálni próbálja, hogy milyen hasonlóságok vannak az egérben és az emberben kialakuló fájdalom állapotok között. Amennyiben hasonlóságokat találnak, emberekben is tesztelni fogják azt, hogy képes-e a minociklin hatékonyan meggátolni a PGE₂ fájdalom jelátvivő útvonalat gerincsérült betegeknél.

A hátfájás hatékony kezelése idegstimulációval

A hátfájdalom egyike a leggyakoribb orvosi problémáknak az Egyesült Államokban, valamikor az élet során a lakosság közel 80 százalékát érinti. A Duke Egyetem 2004-es tanulmánya szerint a hátfájás, –alsóháti-, nyaki fájdalom, vagy ischialgia formájában – közel 100 milliárd dollárjába kerül az Egyesült Államoknak, amit orvosi számlák, fogyatékosági pótlékok és termelés kiesés formájában fizetnek ki. Bár a hagyományos terápiák és műtéti beavatkozások valamennyire hatékonyak bizonyultak a hátfájás csökkentésében, a kutatók arra jutottak, hogy az idegstimuláció, azaz olyan beavatkozás, amely során egy beültethető orvosi eszköz elektromos impulzusokat bocsát ki, hatékonyabban csillapítja a krónikus neuropátiás hát- és lábfájdalmat. Az elektromos impulzusokat a gerincoszlop epidurális terébe küldik, amivel megakadályozzák, hogy a fájdalomigerek elérjék az agyat.

Minden idők legnagyobb több-központú, randomizált, kontrollált idegstimulációs kísérletben egy nemzetközi konzorcium kutatói, a kanadai Regina Általános Kórházban dolgozó Krishna Kumar vezetésével, azt találták, hogy az idegstimuláció jobb fájdalomcsillapítást, életminőséget és munkavégző képességet biztosít, olyan hagyományos kezelési eljárásoknál, mint a fájdalomcsillapítók, idegi gátlószerek, szteroid injekciók, fizioterápia és a hátgerincmasszázs.

A Fájdalom (Pain) című folyóirat novemberi számában publikált, láb fájdalomban szenvedő betegeken végzett tanulmány szerint, hat hónappal a kezelés után, a hagyományos kezelés mellett idegstimulációban is részesült betegek közel fele legalább 50 százalékkal nagyobb javulást mutatott, mint azok akiket csak hagyományos módon kezeltek.⁴ A vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik legalább egyszer átestek gerincserv miatti háti műtéten, és bár a műtét sikeres volt a fájdalmuk nem szűnt meg; legalább hat hónappal a műtét után továbbra is beszámoltak enyhébb-súlyosabb fájdalomról, az egyik, vagy mindkét lábon és a háton.

Mivel a mozgáskorlátozottsággal járó idegi fájdalmat nehéz kezelni, a kutatók azt mondják, hogy az idegstimulációt fel kellene venni a krónikus háti fájdalmakban szenvedő betegeknek ajánlott kezelési eljárások listájára.

A Kaliforniában működő Nyugati Parti Fájdalom Kezelő Központ orvosai arról számoltak be a Neuromoduláció (Neuromodulation) című folyóirat júliusi számában, hogy az idegstimuláció egy speciális típusa az ún. perifériás idegrost mező-ingerlés biztonságos és hatékony alternatíva a krónikus alsó háti fájdalomban szenvedők számára.⁵ Az orvos-tudósok hat olyan alsó háti fájdalomban szenvedő betegen vizsgálták az eljárás hatékonyságát, akik esetében a hagyományos kezelés hatástalan volt. A gerincvelői vagy a perifériás ideg ingerlésével szemben, a perifériás idegrost-mező ingerlés esetén a fájdalmas terület fölötti bőrre helyezik az

Elektródákat, és így, a bőrön keresztül stimulálják az érintett idegeket. A kutatók arról számoltak be, hogy az ilyen típusú ingerlés mind a hat betegnél hatékonyan bizonyult; csökkenteni lehetett a fájdalomcsillapítók adagolását, a betegek aktívabbak lettek, és ezzel együtt javult az életminőségük.

A kutatók szerint a perifériás idegrost mező-ingerlésnek több előnye is van az idegstimuláció más formáival szemben. Kevesebb komplikációval jár, mint más kezelések és a gyógyulási idő is gyorsabb. Azt mondják, hogy mivel, ez a kezelési eljárás reményt keltő kiegészítője lehet a már meglévő terápiáknak, a perifériás idegrost mező-ingerlés további, nagyon alapos kutatás tárgya kell legyen a jövőben.

PSZICHIÁTRIAI, VISELKEDÉSI ÉS FÜGGŐSÉGI RENDELLENSÉGEK



Depresszió	66
Bipoláris zavar	69
Kényszerbetegségek	70
Skizofrénia	71
Alkoholizmus	71
A kutatás és a kezelés jövőbeni irányai	72

A lelki egészséggel kapcsolatos kutatások 2007-ben az egyes rendellenességek eredetének jobb megértésére és hatékony kezelési eljárások kidolgozására összpontosítottak. Sok tudós, továbbra is hangsúlyozva a genetikai háttér szerepét a pszichiátriai betegségek kialakulásában, célirányosan kezdte el kutatni a géneknek a kezelésben és gyógyításban játszott szerepét. Ezen kívül, kiszélesedett a neurobiológiai kutatások területe is. Az egyes agyrészek helyett elsősorban az idegi hálózatok illetve az agy különböző területei közötti összeköttetések vizsgálatára helyeződött a hangsúly, annak érdekében, hogy megértsék hogyan befolyásolják az ingerületi útvonalak megszakadásai vagy torzulásai a lelki egészséget.

A depresszió kutatás újabb eredményei alapján jobban megértettük az idegi hálózatoknak azokat a rendellenességeit, amelyek a betegség kialakulásához vezetnek, illetve azokat a lehetséges nem-gyógyszeres kezelési lehetőségeket, amelyek jótékony hatásuk lehetnek ebben az állapotban. A bipoláris magatartás zavar kutatása elvezetett egy lehetséges genetikai jelzőrendszer felismeréséhez. Ezen kívül kidolgozták a betegség első egér-modelljét, amely nagyon hasznos lehet a további kutatásokban. Végezetül, mind a skizofréniát, mind az alkoholizmust vizsgáló tanulmányok jövőbeli új terápiás lehetőségekre derítettek fényt.

Depresszió

A hippokampuszt, amely szerves része az emberi érzelmeket kialakító idegrendszeri apparátusnak, –a limbikus rendszernek–, régóta összekapcsolták a memóriával és a térbeli tájékozódással. A közelmúlt kutatásai kiderítették, hogy a hippokampusz olyan agyterületekkel is kapcsolatot létesít, amelyek a depresszióban érintettek. Azt is leírták, hogy az antidepresszánsok adagolása a gyógyszerekre adott pozitív viselkedési válaszok mellett jótékony hatású a hippokampális idegsejtújraépződésre is. Mindezek miatt a hippokampus a depresszió kutatás érdeklődési területébe került.

A Science című folyóirat augusztus 10-i számában megjelent beszámolóban, Stanford Egyetemen dolgozó Karl Deisseroth és különböző tudományterületeket művelő kollégái azonosítottak egy ideghálózatot, amely a hippokampuszt, beleértve a fogas tekervényt (gyrus dentatus) is kapcsolatba hozza a depresszióval.¹ Ez a hálózat érdekes lehet a további vizsgálatok során.

A kutatók patkányokat stresszes körülmények között tartottak, úgy mint, alvásmegvonás, barátságtalan fényviszonyok és hangos zajok, míg a kontroll csoport viszonylagosan stressz mentes környezetben élt. A stresszelt patkányok egy része antidepresszáns gyógyszeres kezelést is kapott.

Néhány hét elteltével, az állatokat vízbe tették és vizsgálták az úszási magatartásukat. Azt találták, hogy azok a stresszelt patkányok, amelyek nem kaptak antidepresszánsokat kevésbé erőteljesen úsztak, mint a kontroll vagy a stresszelés mellett gyógyszeres kezelést is kapó patkányok. A kutatók szerint ez a szstresszelt állatok reménytelenség érzését fejezi ki.



A Stanford Egyetemen dolgozó Karl Deisseroth és kollégái nagy gyorsaságú képkalkító technikát, az úgynevezett feszültségfüggő festékes képkalkítást alkalmazva, patkányban vizsgálták a hibás hippokampális neuronhálózat és a depresszió közötti kapcsolatot.

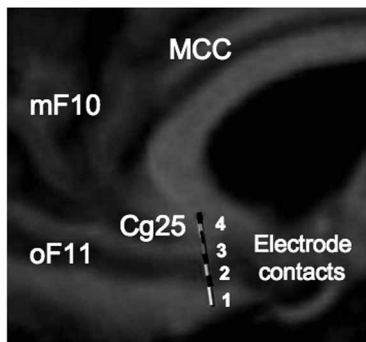
A tudósok ezután egy nagy sebességű képkalkító eljárást, az ún. feszültség-függő festékes képkalkítást (voltage sensitive dye imaging) használtak, hogy megmérjék a patkányok hippokampuszának elektromos aktivitását, különösképpen akkor, amikor az ingerületek a fogas tekervény (gyrus dentatus) felé terjedtek. Úgy találták, hogy az idegi jelek sikeresen átvetődtek a hálózaton a nem stresszelt és a kezelt állatokban. Ugyanakkor, az ingerületek vezetése megszakadt a stresszelt állatokban, ami végül is az idegi jelek teljes elhalásához vezetett.

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a depressziónak feltehetőleg nincs egyetlen jól meghatározható oka, inkább az élet során jelenkező bizonyos események, mint pl. egy családtag halála vagy munkahelyi stresszhelyzet okozhatnak problémákat a hálózat működésében, és a megzavart hálózati működés vezethet a depresszió tüneteinek a kilakulásához. A szerzők arra is utalnak, hogy maga az idegi hálózat is lehet egy jövődöbéli terápiás célpont.

Más limbikus rendszerbeli idegi hálózatok is kapcsolatba hozhatóak a depresszióval. Ezek a hálózatok gyakran olyan agyterületeket foglalnak magukba, mint az elülső homloklebény, a mandulamag (amygdala) és az öves tekervény (gyrus cinguli) hátulsó része, amelyek az érzelmek feldolgozásához kapcsolódnak, a szomorú érzelmek létrejöttében szerepet játszó idegi ingerületátvivő anyagokat termelnek és hatnak rájuk az antidepresszánsok.

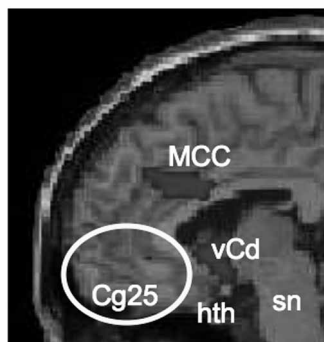
Az Ermory Egyetem Pszichiátriai és Viselkedéstudományi Tanszékéről Kerry J. Ressler és Helen S. Mayberg a Nature Neuroscience című folyóirat szeptemberi számában megjelent összefoglaló cikkben azt írják, hogy a depresszióval összefüggő idegi hálózatok azonosításában és működésük megértésében előrelépés történt. Ezekon a hálózatokon belül pontosan azonosították a szabályozás felbomlásáért és a viselkedésbeli tünetek kialakulásáért felelős területeket, ami most már lehetővé teszi ígéretes nem-gyógyszeres kezelések kidolgozását.² Alapvető fontosságú, hogy hatékony alternatívákat találjunk, a jelenleg elérhető antidepresszáns gyógykezelések mellé azok számára, akik kezelhetetlen depresszióban szenvednek és nem reagálnak ezekre a gyógyszeres terápiákra.

Pre.op MRI



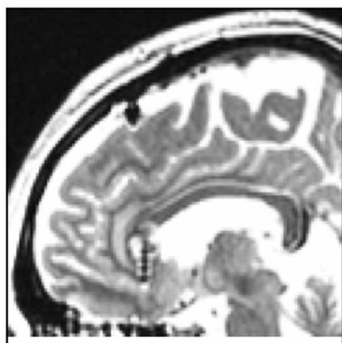
**Az elektróda célterülete:
Cg25 fehér állomány**

Pre-op PET



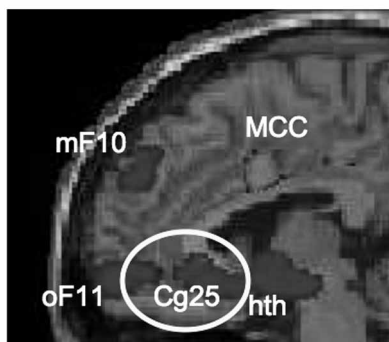
**Depresszió:
a Cg25 túlműködése**

Post-op MRI



**Az elektród helyének
azonosítása**

6 mo DBS PET



**DBS kezelés utáni javulás
a Cg25 jelének gyengülése**

Korábbi képekalkotó tanulmányok túlzott aktivitást mutattak ki az öves tekervény (gyrus cinguli) hátulsó részének Cg25-ös területén súlyos depresszióban szenvedő betegekben. Egy 2007-es vizsgálat azt valószínűsíti, hogy a Cg25-ös terület mélyagyi stimulálásának antidepresszáns hatása van. Ezek a képek beültetett stimuláló elektróda segítségével végzett mélyagyi ingerlés követően a Cg25 területén a vértáramlás csökkenését mutatják.

A legelső a nem gyógyszeres eljárások közül a mélyagyi ingerlés (lásd még Mozgásrendszeri rendellenességek, 27. oldal és Neuroetika, 43. oldal). A mélyagyi ingerlés

klínikai vizsgálata a terápiarezisztens depresszió kezelésében Mayberg eredeti képalakító tanulmányain alapul, amelyben pozitron emissziós tomográfia alkalmazásával azonosította az öves tekervény (gyrus cinguli) hátulsó részét (Cg25), mint a súlyos depresszióval összefüggő területet. A mélyagyi stimulálás során a beépített elektródák nagyfrekvenciás ingerlése megváltoztatja a terület neuronjainak hálózati aktivitását.

A mélyagyi ingerlés antidepresszáns hatásának bizonyult, együttjárt a Cg25-ös területen a vérátáramlás jelentős csökkenésével és változásokat észleltek számos a kedélyállapot szabályozásával kapcsolatba hozható agyterületen. További klínikai vizsgálatok vannak folyamatban annak érdekében, hogy nagyobb számú beteg bevonásával pontosabban megállapítsák a kezelés biztonságosságát és hatékonyságát, hogy meghatározhassák, hogyan vesznek részt ennek a területnek az idegi hálózatai a depresszió kialakításában, és hogy pontosabb képet alkothassanak arról, hogyan képes a mélyagyi ingerlés hatékonyan befolyásolni az itt levő hálózatoknak a működését.

Az antidepresszáns ketózelés más lehetséges alternatívái lehetnek még a (bolygó ideg) nervus vagus ingerlése, az elektrokonvulzív kezelés és a koponyán keresztüli mágneses ingerlés. Míg az elektrokonvulzív kezelés már régóta használatos a terápiarezisztens depresszió gyógyításában és az utóbbi években elfogadottsága fokozatosan nőtt, a mélyagyi ingerlés, a nervus vagus ingerlés és a koponyán keresztüli mágneses ingerlés még csak tesztelés alatt állnak. Ezekről a kezelésekről még pontosabban kell tudni, hogy milyen mértékben képesek leállítani vagy megváltoztatni a depresszióhoz és érzelmi szabályozáshoz kapcsolódó agyi ideghálózatok működését.

Ha az agyat a kezelések előtt és után olyan agyi képalakító eljárásokkal vizsgálják, mint a pozitron emissziós tomográfia és a funkcionális mágneses rezonancia, a tudósok nyomon követhetik a kezelés által okozott változásokat az egész agy és az érintett regionális ideghálózatok aktivációjában. A betegség kialakításában részt vevő idegi hálózatok jobb megértése megnyithatja az utat a kezelések alkalmazása előtt más pszichiátriai rendellenességekben is, mint pl. a kényszerbetegségek.

A mélyagyi ingerlés ma már elfogadott gyógymód olyan Parkinson-kóros betegek-nél, akik nem képesek tovább elviselni a L-DOPA kezelést. Ehhez hasonlóan reménykeltő lehet a kezelhetetlen depresszió gyógyításában is. Ressler és Mayberg szerint további kutatások szükségesek, nem csak azért hogy jobban megértsük a kezelések hosszú távú hatásait, de azért is, hogy kidolgozzuk az optimális kezelési körülményeket.

Bipoláris zavar

Korábbi tanulmányok azt valószínűsítik, hogy az alvás-ébrenléti ciklus szabályozásának, vagy a szervezet belső órájának problémái döntő szerepet játszhatnak a bipoláris magatartászavar kialakulásában. A bipoláris magatartászavar olyan pszichiátriai állapot, amelyben mániás és depressziós periódusok váltogatják egymást. A Proceedings of the National Academy of Sciences USA című folyóiratban közölt tanulmányban, Colleen McClung és kollégái arról számolnak be, hogy létrehozták a bipoláris zavar

első génmódosított egér modelljét. Mutációt indukálva az alvás-ébrenléti ciklust szabályozó fehérjében, az állatokban kikapcsolták a „clock”-nak (*circadian locomotor output cycles kaput*) nevezett gén működését.³

A *clock*-ról úgy tartják, hogy azt a fehérjét termeli, amely képes szabályozni azt a bonyolult visszacsatoló hurkot, amely az agyban az alvás-ébrenléti ciklust irányítja. McClung génmódosított, *clock*-mentes egerei mániás-jellegű viselkedést mutattak, amely utánozza az emberi bipoláris tüneteket. Az állatok legjellemzőbb tünetei a következők voltak: hiperaktivitás csökkent alvási idő, új ingerekre és stimulánsokra (pl. kokain) adott fokozott válasz.

A *clock* génmódosított egér a mánia első állatkísérletes modellje, amely lehetőséget teremt annak jobb megértéséhez, hogy az alvás-ébrenléti ciklus milyen idegi és genetikai szabályozás alatt áll, és a szabályozás megbomlása hogyan vezet a bipoláris tünetekhez. Továbbá irányt mutat a kutatóknak hatékonyabb terápiás lehetőségek kifejlesztéséhez a bipoláris betegek számára.

Kényszerbetegségek

Az utóbbi néhány évben a kényszerbetegségekre (obsessive-compulsive disorder OCD) irányuló kutatásokban következetesen említésre került a striátum, a törzsmagvak rendszerének bemeneti központja. Ennek a rendszernek a rendellenes működését kapcsolatba hozták a mozgásszabályozás, a tanulás és a jutalom érzet zavarásával.

Guoping Feng és munkatársai egy olyan gén szerepét tanulmányozták, amely a striátumban kiemelt jelentőségű. Feng csoportja a *Nature*-ben közölt cikkükben egy olyan kísérletről számolnak be, amelyben a génkiütés technikáját használva eltávolították az egerekből a *sapap3* gént, amely létfontosságú az ingerületátvivő anyagként glutamátot használó idegsejtek hatékony szinaptikus kommunikációjában.⁴

Korábbi tanulmányok és kezelési eljárások a szerotonin nevű ingerületátvivő anyagra koncentráltak. A glutamát jelentőségét hangsúlyozó új eredmények, glutamát-alapú gyógyszeres kezelési eljárások kifejlesztését ösztönözhetik.

A *sapap3* génmódosított egér számos OCD-szerű tünetet mutatott, pl. fokozott szorongást, szőrzetvesztéssel járó túlzott tisztálkodást. Azonban, ha az egereket fluoxetinnel (Prozac), az OCD kezelésében általánosan használt hatóanyaggal kezelték, vagy ha a *sapap3* gént egyenesen visszajuttatták a génmódosított egerek striátumába, a tünetek mérséklődtek.

Ezek az eredmények új betekintést engednek mind a kényszerbetegségek háttérében álló neurobiológiai okokba, mind a jövőbeni kezelési utakba. Korábbi tanulmányok és kezelési eljárások a szerotonin nevű ingerületátvivő anyagra koncentráltak. A glutamát jelentőségét hangsúlyozó új eredmények, glutamát-alapú gyógyszeres kezelési eljárások kifejlesztését ösztönözhetik.

Skizofréria

2005-ben és 2006-ban több egymástól független vizsgálat egybehangzóan azt mutatta, hogy az atípusos vagy második generációs antipszichotikumok kevésbé hatékonyak, mint a régebbi gyógyszerek, amelyek gyakran járnak mellékhatásokkal. Az egyik, Jeffrey Lieberman által vezetett vizsgálatban, amelyet 2005-ben közöltek a *New England Journal of Medicine* című folyóiratban, az olanzapinról, egy atípusos hatóanyagról számoltak be. Ennek a gyógyszernek a szedését, a kialakuló mellékhatások miatt kevesebb betegnek kellett abbahagynia, mint más szerekét.⁵ De még az olanzapint szedő betegeknél is tartós súlynövekedést és egyéb anyagcserét érintő mellékhatásokat észleltek. Nem csoda, hogy ezek a vizsgálatok komoly kételyeket támasztottak a pszichiátereiben és a kutatókban a skizofrériás betegek kezelhetőségét illetően.

Kutatók egy másik csoportja Sandeep patil vezetésével, a Lilly Kutatólaboratóriumban az LY2140023 nevű új hatóanyagot tesztelte, amely a glutamát ingerületátvitelt csökkenti az agyban. Egy tanulmányban, amelyet a *Nature Medicine* című folyóirat szeptemberi számában közöltek, a kutatók 200 skizofréria beteg négy hetes kezelése során összehasonlították az új hatóanyagot az olanzapinnal és egy placebo kezeléssel.⁶

Úgy találták, hogy az LY2140023-at szedő betegek több mint 25 százaléka pozitívan, mellékhatások nélkül reagált a kezelésre. Az eredmények azt sugallják, hogy azok a hatóanyagok, amelyek segítik az agy alkalmazkodását a megbomlott glutamát útvonalakhoz, biztonságos és hasznos jövőbeni kezelési lehetőségekké válhatnak a skizofrériában szenvedők számára.

Alkoholizmus

Ezideig vegyes sikerrel alkalmaztak gyógyszereket az alkoholizmus kezelésében. Lara Ray és Kent Hutchison az *Archives of General Psychiatry* című folyóirat szeptemberi számában megjelent tanulmányukban azt írják, hogy a naltrexon, egy olyan ópioid receptor antagonist, amelyet az alkoholizmus kezelésére szoktak használni, hatékonyabb bizonyos genetikai háttérrel rendelkező egyének kezelésében, mint másokéban.⁷

Ray és Hutchison arról számoltak be, hogy azok az alkoholfüggők, akiknél az OPRM1 gén egy bizonyos változata fordult elő, bár fokozottabb részegség érzésről számoltak be ivás után, a naltrexon bevitelét követően kevésbé reagáltak az alkoholra,

mint mások. Ezek az eredmények mellett, hogy rámutatnak az alkoholizmus genetikai hátterére, utat mutatnak abban az értelemben is, hogyan használhatók a felfedezett genetikai tényezők jövőbeli gyógyítási eljárások kidolgozásában.

A kutatás és a kezelés jövőbeni irányjai

A Nemzetközi HapMap Projekt, a gyakori emberi genetikai változatok katalógusának elkészítése 2005-ben lehetőséget biztosított a lelki egészség kutatóinak, hogy egész genomos vizsgálatokat végezzenek, hogy olyan genetikai tényezőket azonosítsanak, amelyek a komplex pszichiátriai rendellenességek hátterében állnak. A „genom-méretű asszociációs” vizsgálatok új utakat nyitottak a szívbetegség, a cukorbetegség és bizonyos rákos megbetegedések kialakulásának és kezelésének megismerésében. A tudósok reménykednek, hogy hasonló tanulmányok a skizofrénia, a bipoláris magatartászavarok és a kényszerbetegségek kutatásában is hasonló sikerekhez vezetnek majd.

Thomas R. Insel, az Amerikai Egyesült Államok Országos Mentálhigiénés Intézetének igazgatója és Thomas Lehner az intézet Idegtudományi és Viselkedéstudományi részlegéről a *Biological Psychiatry* című folyóirat májusi számában megjelent cikkében azt írja, hogy a genom-méretű asszociációk esélye nagy, de a kutatóknak figyelembe kell venniük a vizsgálatok sikeres végrehajtásához szükséges követelményeket.⁸ Elegendhetlen, hogy a vizsgálatokat jól-karakterizált nagyszámú betegen végezzék. Ennek a feltételnek a biztosítása nehézséget okozhat a kisebb kutatólaboratóriumoknak, amelyeknek kevesebb beteg áll rendelkezésére. Bizonytalan, vagy nehezen diagnosztizálható rendellenességek szintén nehézséget jelenthetnek a betegség kialakulásáért felelős genetikai tényezők behatárolásában.

Annak érdekében, hogy a kutatók megbirkózhassanak ezekkel a problémákkal, a szerzők a genetikai adatbázisok megosztását javasolják. Egyike az ilyen adatbázisoknak az Országos Mentálhigiénés Intézeté genom adatbázisa. Az intézet kutatói egy olyan adatbázist állítottak össze, amely 5000 bipoláris magatartászavarban szenvedő személy hitelesített adatait tartalmazza.⁹

Az adatbázis a laboratóriumok és kutatóintézetek rendelkezésére áll, ami alapján a kutatók azonosítani tudják a lehetséges genetikai indikátorokat és hatásokat. Ahogy egyre több hasonló adatbázis kerül összegyűjtésre és áll a nyilvánosság rendelkezésére, egyre jobb lehetőségeink lesznek a pszichiátriai rendellenességek egyre alaposabb megértése, illetve új és hatékonyabb kezelési lehetőségek kidolgozására.

ÉRZÉKELÉS ÉS TESTI MŰKÖDÉSEK



A láz reakció	74
A zene egyetemes emberi megítélése	75
A beszélt nyelv komplex felfogása	77

A tudósok 2007-ben tovább kutatták, hogy az agy miként dolgozza fel a felfogott ingereket és hogyan válaszol azokra. A Harvard Egyetem kutatói azokat a mechanizmusokat vizsgálták, amelyek a betegségérzetet okozzák, és megtették az első lépéseket afelé, hogy bizonyos körülmények között csökkentsék ezt az érzést a betegeknél. Mind a Duke mind a John Hopkins Egyetem kutatói előrelépést értek el a hang érzékelés bonyolult vizsgálata terén, részletesen tanulmányozva a zene és a beszéd érzékelési folyamatát.

A láz reakció

Az a személy, aki úgy érzi, hogy hamarosan megbetegszik, jellemzően érzékeli az ilyenkor megszokott tünetegyüttest: a testi fájdalmat, a fáradtságot, az étvágytalanságot és a hideg és meleg hullámokkal jelentkező lázas állapotot. A szervezet lázzal válaszol számos behatásra, amelyet veszélyforrásként érzékel. A bakteriális fertőzések a leggyakoribb lázkeltő események közé tartoznak, de néhány vírusfertőzés, hasonlóan a nem fertőző, az immunrendszert érintő betegségekhez, mint a reumás ízületi gyulladás és a Crohn-betegség, szintén arra készíti a szervezetet, hogy a hőmérsékletét 37 fok fölé emelje.

Bár a lázas állapot nem kellemes érzés, a láz segíti a szervezetet a fertőzés elleni harcban. A fehérvérsejtek, amelyek a szervezet védekező-rendszerének részei, aktívabbá válnak a testhőmérséklet növekedésével, erőteljesebben tudnak védekezni a betolakodó mikroorganizmusok ellen.¹ A fertőző ágenseknek is nehezebb túlélni és szaporodni egy olyan rendszerben, ami fokozatosan melegszik. Egészen mostanáig, azonban a tudósok nem teljesen értették a láz kialakulásának mechanizmusát.

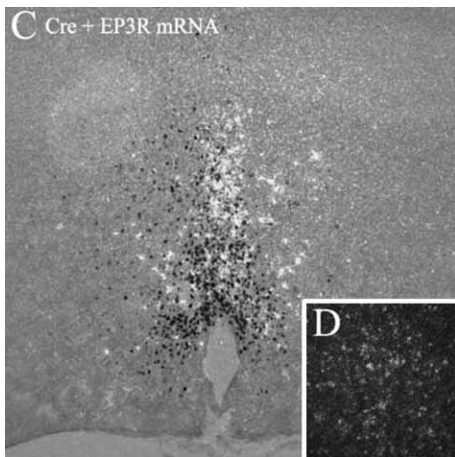
Tudták, hogy a láz akkor jelentkezik, amikor a prosztaglandin E_2 (PGE_2) nevű, az agy külső részén lévő vérerek által termelt hormon a véráramba ürül, bejut az agyba és hozzákötődik az EP_3 prosztaglandin receptorokhoz (EP_3R). Ennek a receptornak a többsége a hipotalamusz középvonalai preoptikus magvában helyezkedik el, de megtalálhatók a központi idegrendszer más területein is.

A kérdés, amelyet Clifford B. Saper és kutatócsoportja 2007-ben megkísérelt megválaszolni a következő volt: melyik receptor válaszol a PGE_2 hormonra lázkeltéssel?

Saper csoportja virális vektor, –ártalmatlan vírus meghatározott genetikai anyag szállítására módosítva– adeno-vírus segítségével vizsgálta a receptorok aktiválásával kiváltható reakciókat. Ebben az esetben, az adeno-vírus célzottan „kivágta” az EP_3 gént, és ezzel letelenné tette a PGE_2 hormon kötődését receptorán. A csoport a receptorokat az egér agyának mindig csak egy kicsi, jól meghatározott területén „kapcsolta ki”, és így vizsgálták az állat láz válaszát.

Amikor a medián preoptikus mag területén lévő EP_3 receptort kapcsolták ki, az EP_3 gén kivágásával, az egerek nem lázasodtak be fertőzés hatására.²

Saper csoportja arra gyanakszik, hogy a PGE_2 hormon és az EP_3 receptor olyan tünetek egész soráért felelősek, amelyeket akkor érzünk, ha betegek vagyunk, mert az olyan gyógyszerek, mint az aszpirin és ibuprofen, amelyek a prosztaglandinok szin-



A harmadik agykamra felett elhelyezkedő EP_3 prosztaglandin receptorok (fehérre festve) blokkolásával a kutatók képesek voltak megelőzni a láz kialakulását egerekben. Az EP_3 receptorokat blokkoló mesterségesen bejuttatott gén az ábrán sötétnek látszó sejtek működését befolyásolta. Az inzert nagyobb nagyítással mutatja egyenest az agyrészt.

tézisét gátolják, mind a lázat, mind a fájdalmat csökkentik. Két okból döntöttek úgy, hogy a láz reakciót kezdjék tanulmányozni. Először is a testhőmérsékletet viszonylag egyszerű megmérni (egyszerűbb, mint a fájdalmat, vagy a fáradságot). Másodszor, a láz pathomechanizmusának kutatása sokkal előrébb tart, mint a többi fertőzésre adott válaszáé. Saper és munkatársai 2008-ban, újra egereket használva, a PGE_2 hormon és az EP_3 receptor szerepét a fájdalom kialakulásában akarják tanulmányozni.

Ha a fájdalom érzet kialakulása ugyanolyan pontosan megfejthető lenne, mint a láz reakció, elképzelhető, hogy a PGE_2 hormon és receptorának alkalmazásával a fájdalom is ugyanúgy kezelhetővé válna, mint a láz. Ez az előrelépés a narkotikumok és más jelenleg ismert fájdalomcsillapító eljárások mellett egy új lehetőséget biztosítana a klinikusok számára olyan esetekben, amikor krónikus vagy végstádiumú betegségekben próbálják a betegek fájdalmát csillapítani; olyan helyzetekben, amikor a fájdalom már csöppet sem más problémákat jelző, megelőző vagy adaptív jellegű.

Ideális esetben a vírális vektorok alkalmazásával az orvos egyszerűen csak „lekapcsolná” a fájdalmat, és ezzel jelentős mértékben javítaná a betegek életminőségét.

A zene egyetemes emberi megítélése

Az emberi fül hangok széles skáláját képes hallani, de a zenetudósok, akik különböző kultúrák zenéjét tanulmányozták, megállapították, hogy a zeneszerzők az emberi fül által érzékelhető hangoknak csupán egy kis töredékét, az ún. hangsorokat (skálákat) használják zeneszerzéskor. Dale Purves és kutatócsoportja a Duke Egyetemen, arra volt kíváncsi, hogy miért. Azt feltételezték, hogy ennek köze kell legyen az emberi beszédben jelenlévő hangokhoz. A kutatók 2007-ben nekifogtak, hogy megfejtsék az emberi beszéd és azon a zenei hangok közötti összefüggést, amelyeket minden ember kellemesnek talál.

Kezdetben a csoport azt gondolta, hogy az előnyben részesített zenei hangsorok, az emberi beszéd fel és leszálló hangletjtését utánozzák. Azt várták, hogy képesek lesznek feltérképezni a hangsorok leggyakrabban alkalmazott modulációit, de a hangközök nem voltak azonosak. A csoport érdeklődése ezután az úgynevezett formánsok felé fordult.

Amikor egy hangszer hangot kelt, a hang egy spektrummal jellemezhető. A formánsok azok a megjelölő legfontosabb frekvencia komponensek, amelyek egy hangot leginkább jellemeznek, legyen az hangszer által megszólaltatott hang, vagy az emberi beszéd. Amikor valaki kiejt egy magánhangzót, ezek azok a hangmagasságok, vagy formánsok, amelyek megkülönböztethetővé teszik az adott magánhangzót a többitől.

Purves és munkatársai statisztikailag vizsgálták a zenei és a beszélt hangzók spektrumát (a spektrumokat láthatóvá tették) és felfedezték, hogy az emberi beszédben a magánhangzók kiejtését 68 százalékban ugyanazok a hangközök jellemzik, amelyek a kortól és földrajzi helytől függetlenül az emberek számára élvezetes zenét is jellemzik.³ Az emberi beszéd hangsúlyos harmonikusai – azok a frekvenciák, amelyek alapján felismerjük a magánhangzókat az emberi beszédben – gyakran megegyeznek a kromatikus zenei hangközökkel. Más szavakkal, valójában a zenei hangok be vannak ágyazódva a beszédünkbe.

A természetes szelekció szabályai azt sugallják, hogy az emberi esztétikai ízlés valami gyakorlatias dologban gyökerezik. A felfedezés arra utal, hogy azok a harmóniák, melyeket az emberi agy kellemesnek talál, a környezetünk olyan aspektusaival azonosíthatók, amelyeknek fontos információ tartalma van, vagy volt valamikor. Figyelni más ember beszédére, élet és halál kérdését jelenthette (még most is jelentheti azt); azok, akik szívesen hallgatták más ember beszédét valami miatt szelekciós előnyt élvezhettek, és könnyebben szaporodtak. Az emberelődök leszármazottai aztán ugyanazokat, a zeneszerzők is ugyanazokat a megszokott és szeretett hangközöket használták, mint a beszédben, feltételezi ez az elmélet.

A zene ilyen vizsgálata felkeltette Purves érdeklődését, és azt tervezi, hogy a jövőben a zene és az érzelmek közti kapcsolatot fogja vizsgálni. Az emberek a dúr hangnemben játszott zenét derűsnek és reménytelinek értelmezik, a moll hangnemű hangokat viszont melankolikusnak tartják. Purves úgy gondolja, hogy a gégeben történő változások, amelyek idegi aktivitás hatására jönnek létre, a beszédben a dúr és moll hangsorokra jellemző formánsok változását vonják maguk után. Ezen elmélet szerint egy boldog ember idegrendszere úgy igazítja a gégét, hogy dúr formánsokat képezzen, a szomorúaké pedig moll formánsokat eredményez.

A beszélt nyelv komplex felfogása

Az 1970-es években, Murray Sachs és Eric D. Young a John Hopkins Egyetemen felfedezte azt a mechanizmust, amivel az agy kódolja és így megérti a beszédet. Felfedezték, hogy a belsőfül szőrsejtjei rezegnek hang hatására, és ez a rezgés alakul át elektromos jellé, akciós potenciállá, amelyet a hallóideg továbbít az agy többi része felé.

Az 1980-as években, azt sikerül kideríteni, hogyan tudja az agy leképezni a fülön át érkező sokféle információt. A 30000 hallóidegrost mindegyike csak egész kevés meghatározott frekvenciát képes közvetíteni az agy felé. Így módon a domináns frekvenciák, vagy formánsok – a Purves csoport által is vizsgált mintázatok – aztán a cochleáris magokhoz jutnak el, amelyek a hallóideg rostjai által közvetített idegi jeleket újra frekvenciákká fordítják vissza.

Xiaoqin Wang, aki azóta csatlakozott a csoporthoz, az iránt érdeklődik, hogy hogyan dolgozza fel az agy a beszéd-szerű ingereket a hallókéregben. Selyemmajmokat kezdett vizsgálni, hogy tanulmányozhassa hogyan döntenek el az állatok, mely hangingerre érdemes figyelni. A selyemmajmokra a változatos hang repertoárjuk miatt esett a választás; csiripeléssel számos szociális és praktikus információt továbbítanak. Fogásban is folytatják értelmes módon a csiripelést. Wang és csoportja felvételtől játszott le majom fütyöket előrefelé (ahogy normális esetben is hallják), aztán visszafelé, és megállapították, hogy a majmok és a macskák különbözőképpen dolgozzák fel a majom fütyöket. A macskák válasza a majom fütyre nem változott annak függvényében, hogy rendszeren vagy visszafelé játszották le azokat, de a fajtárs majmok idegsejtjei erőteljesebben válaszoltak a füty ismerős, előrefelé lejátszott változatára. Azt találták tehát, hogy az állat egyedülálló módon dolgozza fel a saját fajtárstól származó hangokat, és ezek a különbségek az agy colliculus inferior nevű területén mutatkoztak meg.

A colliculus inferior, amelyet Young kutatott behatóan, elsősorban az időt elemzi, mint a beszédértés egyik tényezőjét. Mikor beszédet hallgatunk, halljuk, megfejtjük és tároljuk az egyének hangját a rövidtávú memóriánkban, és megjósoljuk a következő



A kromatikus hangskálán a hangok közötti intervallumok (a jelölt zongora billentyűk) kulcsfontosságú emberi beszédhangoknak feleltethetőek meg (a fehér vonal csúcsai). Ezek a csúcsok teszik lehetővé, hogy felismerjünk magánhangzókat és ezek segíthetnek megérteni miért tartanak az emberek bizonyos hangokat zeneinek.

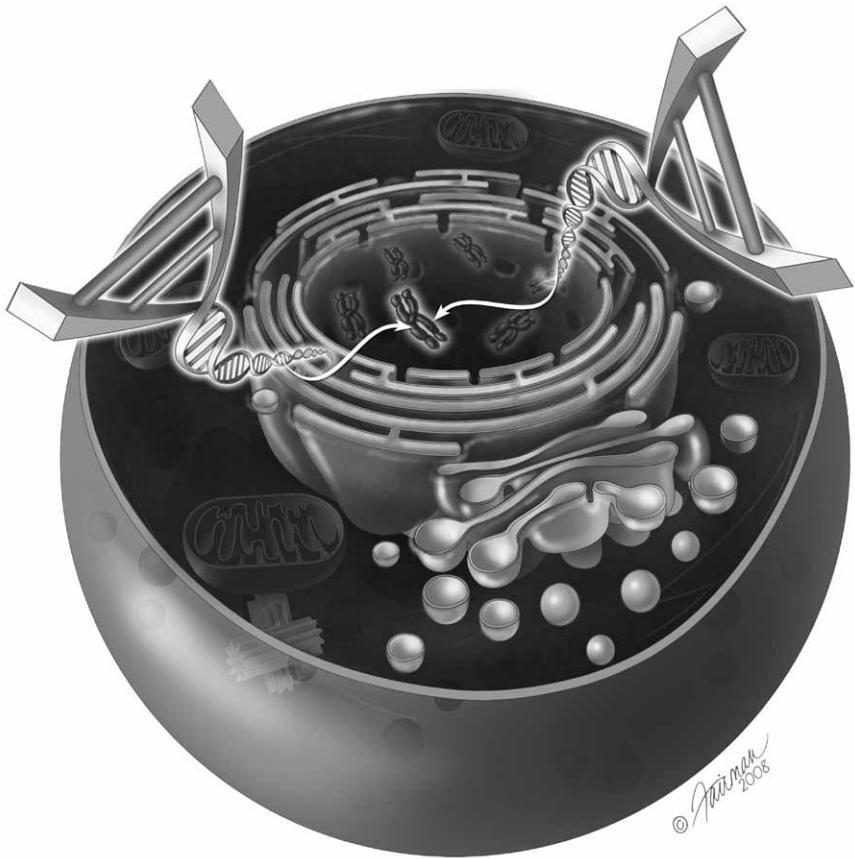
hangokat. Mikor egyszerre több beszélőt hallgatunk, pl. egy csoportos megbeszélésen, ezeket az adatfolyamokat elkülönülten kezeljük és értjük meg. Az a sebesség, amivel az agy értelmezi a beszédet, teszi lehetővé, hogy a beszéd az ember számára az információ átadás hasznos formájává vált.

Jelenleg Young azt vizsgálja, hogy a hallórendszer hogyan használja a rövidtávú emlékezetet a pillanatról pillanatra történő hangfeldolgozással párhuzamosan a nyelv értelmezésében. A következő lépésként azt próbálja megfejtetni, hogy milyen mechanizmus által vagyunk képesek előrelátni mit fog valaki következő pillanatban mondani.

Sachs azt tervezi, hogy 2008-ban újra csatlakozik Younghoz és Wanghoz a laborban, hogy elkezdjék tanulmányozni, hogyan különbözteti meg az egyik selyemmajom egy másik fütyét, ha látható és láthatatlan egyedek egyszerre csiripelnek. Az egy forrásból származó hangoknak a többtől való elkülönítését nevezik hallási objektumnak. A kutatók olyan idegsejteket keresnek a colliculus inferiorban, amelyek ezt az elemzést végzik, ugyanazt a fajta analízist, amely lehetővé teszi az emberek számára, hogy megértsék a beszéd értelmét akkor is ha egyszerre egy tömeg beszél vagy azonosítsák egy bizonyos hangszer hangját egy zenekarban.

A csoport azt tervezi, hogy a zene befogadásának folyamatát is tanulmányozni fogják. Ahogy Purves-t, úgy Sachs-ot is érdekli a zene érzelmekre gyakorolt hatása.

ŐSSEJTEK ÉS AZ IDEGSEJTEK KELETKEZÉSE



Őssejtek bőrszövetből	80
Őssejtek életképtelen magzatokból	81
Nem minden idegi őssejt egyforma	82
Az őssejtek védik az idegsejteket ALS-ben	82
Hathatós új eszközök a betegségek tanulmányozására	83

Azokat az éretlen sejteket, amelyekből az emberi szövetnek fejlődnek ki, őssejtek néven ismerjük. Az őssejtek vizsgálatát továbbra is ígéretesnek tartják bizonyos kórképek megértésében és gyógyításában. Különösképpen igaz ez a neurodegeneratív betegségekre, melyekben az idegsejtek kulcsfontosságú csoportjai pusztulnak el. A kutatók 2007-ben arról számoltak be, hogy újabb lehetőségeket találtak az őssejtek nagy számban való kinyerésére és számos zsigerben, pl. az agyban való hasznosítására. Sikerült megoldaniuk az őssejtkutatással folyamatosan felmerülő etikai problémákat is. Ezen kívül a vizsgálatok feltárták, hogyan segíthetnek az őssejtek az idegdegeneráció folyamatának megértésében és hogyan lehet őket hasznosítani a pusztuló idegsejtek kezelésére.

Őssejtek bőrszövetből

Az őssejt kutatás 2007-ben egy hatalmas lépéssel közelebb került a régóta várt célhoz: rávenni a felnőtt emberi szövet sejteit arra, hogy embrionális őssejtként viselkedjenek, és így kiküszöbölhetővé tenni a magzatok felhasználása által felvetett etikai kérdéseket. A Sejt (Cell) című folyóirat november 20-i számában, Japánban a kyoto-i Egyetemen dolgozó Shinya Yamanaka és munkatársai, négy, a magzati fejlődés során aktív gént vittek be egy módosított vírusba. A vírust felnőtt emberi bőrsejtekbe, fibroblasztokba ültették be. Ezek a gének aztán úgy programozták a bőrsejteket, hogy azok olyan őssejteké alakultak át, amelyek képesek önmegújulásra és annyi új sejt termelésére, amennyi egy magzati őssejtből általában keletkezik.¹ Egy másik csoport, amely Madisonban, a Wisconsin-i Egyetemen dolgozik James Thompson vezetésével egy kicsit más génkombinációt használt arra, hogy hasonlóan átprogramozzák az újszülöttekből származó bőrsejteket. Az eredményeik november 19-én jelentek meg online, és december 21-én nyomtatásban a Science című magazinban.²

Ezzel a módszerrel előállított őssejtek ugyanolyan „pluripotens” tulajdonságokkal rendelkeznek, mint a magzati őssejtek, ami annyit tesz, hogy bármely kívánt szöveté fejlődhetnek. A július 19-én megjelent Nature-ben két közlemény erősítette meg az eredményeket. Az egyik cikket Yamanaka a másikat Rudolph Jaenisch és munkatársai közzölték a Boston-i Whitehead Intézetből. Leírták, hogy hasonló módszert használva nekik is sikerült egerek bőrsejtjeit pluripotens sejtekké átalakítani.^{3,4}

A kidolgozott módszert hamarosan használhatják olyan sejtvonalak előállítására, amelyek bizonyos betegségeket – pl. az Alzheimer-kór vagy a Parkinson-kór örökletes formái - okozó géneket tartalmaznak. Ezek a sejtvonalak aztán használhatóak lennének arra, hogy vizsgálják hogyan vezetnek bizonyos gének fehérje termékei betegségekhöz, pl. idegi degenerációhoz, vagy arra, hogy teszteljenek lehetséges kezelési módokat. Végső soron az új őssejt technikától azt várják, hogy a gyógyászat új korszakát nyissa meg, amikor is számos ma még gyógyíthatatlan idegrendszeri betegség gyógyíthatóvá válik az által, hogy a sérült idegsejteket a beteg saját bőrsejtjeiből átalakított egészséges idegsejtekkel pótolják. De még mindig számos akadály leküzdése áll

a kutatók előtt. Például, a géneknek módosított vírusokkal történő bevitelére a bőrsejtekbe, daganatok kialakulásához vezethet. Továbbá, a bőrsejtekből származó őssejtek nem azonosak a magzatokkal, és a különbségek jelentősnek és fontosnak bizonyulhatnak. Bár a lehetséges problémák megnyugtató megoldása még sok munkát igényel, az őssejteknek nagy mennyiségben való előállítására emberi magzatok felhasználása nélkül, már is hatalmas előrelépés.

Őssejtek életképtelen magzatokból

Dolly, a juh, 1997-es sikeres klónozása, a testi sejt sejtmagjának az áthelyezése néven ismert eljárás segítségével, reményt adott arra, hogy ugyanezzel a módszerrel végtelen számú őssejt lesz majd előállítható –akár egészséges testi sejtek gyógyászati célra, akár öröklődő rendellenesség génjét tartalmazó sejtek kutatási célokra. Az eljárásnak része azonban a kívánt genetikai anyagnak petesejtekbe való bejuttatása. Emberi petesejt elegendő számban való kinyerése pedig jelentős technikai és etikai akadályokba ütközik.

A Nature című folyóirat június 7-i számában egy olyan lehetőséget írtak le, aminek a segítségével ezeknek az akadályok jórésze leküzdhető. Kísérleteikhez egereket használva, a Harvard Egyetemen dolgozó Dieter Egli és munkatársai azt mutatták be, hogy lehetséges őssejt anyagot juttatni megtermékenyített zigótákba; ez eddig senkinek sem sikerült.

A kísérlet egy fázisában a kutatók extra kromoszómával rendelkező zigótából, – amely életképtelen, így nem alakul ki belőle élő utód– eltávolították a rendellenes kromoszómát és bejuttatták annak az őssejtnek a DNS-ét, amelyet szaporítani akartak. A mesterséges megtermékenyítéssel foglalkozó klinikákon körülbelül az emberi zigóták 3-5 százaléka hordoz ilyen rendellenességeket, amelyek a Szaporodásbiológiai Orvoslás Amerikai Társasága / Mesterséges Megtermékenyítés Eljárási Hivatala 2000-évi határozata alapján megsemmisítésre kerülnek.⁵ A tanulmány a világon először mutatta meg hogyan lehetséges ezeetl az egyébként megsemmisítésre szánt zigótákat, tízezer számban őssejtekévé átalakítani.

Ez a módszer nem pusztít el egyetlen potenciális életet sem, mivel az embriók kromoszóma rendellenességei az étellel nem összeegyeztethetők. Mitöbb, a kapott őssejt genetikai anyaga nem lesz az eredeti donoréval megegyező. A technika erkölcsileg elfogadható módját jelenti az őssejtek nagy mennyiségben történő előállításának számos emberi genetikai betegség kutatásának a céljára.⁶

Nem minden idegi őssejt egyforma

Ahhoz, hogy az idegi őssejtek terápiás erejének megítéléséhez, mindenekelőtt a tudósnak alaposan meg kell érteniük azokat a tényezőket, amelyek az idegi őssejtek fejlődését befolyásolják. Az általános feltételezés szerint életük kezdetén valamennyi idegi őssejt egyforma, csak fejlődésük későbbi szakaszában válnak speciálisan elkötelezetté.

Ez a feltételezés azonban sejt kultúrákon végzett vizsgálatokon alapszik; alig ismert valami arról, hogyan viselkednek az őssejtek az agyban. Egy tanulmány a Science című folyóirat július 20-i számában azt állítja, hogy az idegi őssejtek sorsát nagymértékben meghatározza elhelyezkedésük.⁷

Újszülött és felnőtt egereken kísérletezve, a San Fransisco-i Kaliforniai Egyetemen dolgozó Arturo Alvarez-Buylla és munkatársai nyomonkövették egy kis csoport őssejt átalakulási folyamatát. Az őssejteket szelektíven és tartósan megjelölték zöld fluorescens fehérjével. A kutató csoport a felnőtt agy egyik olyan területének 15 különböző pontján jelölt meg őssejteket és követte azok átalakulását, amely jól ismert arról, hogy benne idegsejtek keletkeznek a születés után is.

Érett, zölddel jelölt idegsejtek kialakultak minden vizsgált területen, de a keletkezett idegsejtek típusa eltérő volt származási helyük szerint. Továbbá, az őssejtek feltűnően ellenállóknak bizonyultak a környezet változásaival szemben. Még akkor is, amikor az agyból kivették és sejt kultúrában továbbtenyésztették, különböző növekedési faktorokkal kezelték, vagy más állatok osztdó sejteket tartalmazó területeibe átolították őket, az őssejtek idegsejtekké vagy más idegrendszeri sejtekké fejlődtek. Ráadásul, a keletkezett idegsejtek továbbra is az eredeti származási helyüknek megfelelőek voltak. A felfedezés arra utal, hogy bár az őssejtek valóban minden elképzelhető irányban differenciálódhatnak, azok az idegsejt típusok, amelyeket egy bizonyos őssejt képes létrehozni az agy egy bizonyos területére specifikusak lehetnek és nem könnyedén fogadnak el új személyazonosságot, ha más helyre ültetik át őket. Ez a területi meghatározottság beszűkítheti egy adott őssejt populáció terápiás használhatóságát.

Az őssejtek védik az idegsejteket ALS-ben

Az őssejteknek általában azért a képességükért vagyunk hálásak, hogy egészséges sejtek új generációját hozzák létre a degeneratív betegségekben elpusztuló helyett. De használhatóak lennének gyógyászati anyagok eljuttatására is beteg sejtekhez.

Embrionális őssejt vonallal kísérletezve, Madisonban, a Wisconsini Egyetemen

Clive Svendsen és munkatársai úgynevezett gliális eredetű neurotróf faktort (GDNF) termelő őssejtet állítottak elő, amely táplálja és védi az idegsejteket. A Public Library of Science PloS One című online újságának július 31-i számában a kutatók arról számoltak be, hogy GDNF-termelő őssejteket ültettek be olyan patkányok gerincvelőjébe, amelyek a mozgó neuronokat megtámadó betegségben, az ún. amiotrófiás laterális szklerózisban (ALS vagy Lou Gehrig-kór) szenvedtek.⁸



Madisonban, a Wisconsin Egyetemen dolgozó Clive Svendsen, és munkatársai olyan összejteket állítottak elő, amelyek egy idegvédő (neuroprotektív) anyagot, az ún. glieredetű neurotróf faktort (GDNF) termelnek. Ezeknek a sejteknek a beültetésével életben tudták tartani a mozgató neuronokat az ALS korai fázisában patkányokban.

A transzplantátum megfogant és a betegség korai fázisában lévő patkányokban lényegében megvédte az összes sérült idegsejtet. A módosított sejtek erős kötődést mutattak a sérült idegsejtekhez, egyenesen a sérült terület irányába mozogtak miközben GDNF-et pumpáltak kifelé a környezetükbe.

A folyamat nem állította helyre a mozgató neuronok és az izmok közötti kommunikációt, nem javította a patkányok mozgásképeségét sem, a transzplantált sejtek szerepe csak az idegsejtek életben tartására korlátozódott. A viszonylagos sikertelenség ellenére azonban a próbálkozás rámutat az összejtek felhasználásának egy kevésbé ismert területére, amely hasznos lehet számos betegség gyógykezelésében. Ezt a módszert, amely összejteket használt arra, hogy hatóanyagot juttasson el sérült agyterületre, kísérletes körülmények között alkalmazták agydaganatok célzott gyógykezelésében is.

Hathatós új eszközök a betegségek tanulmányozására

Kutatók két csoportja, az amiotrófiás laterális szklerózist (ALS) tanulmányozva összejteket használt arra, hogy jobban megértsük ennek a rejtélyes betegség kialakulásának a valódi okait. Az ALS esetek több mint 90 százaléka sporadikus, ami annyit tesz, hogy a betegek családjában korábban nem fordult elő a betegség. Azonban, néhány emberben mégis egy gént, a szuperoxid diszmutáz-1 (SOD-1) nevű enzimet kódoló gén mutációját azonosították a betegség okaként.

Nem ismert hogyan okozza a génmutáció a mozgató neuronok károsodását. Különösképpen azt nem tudni, hogy a sérült gén közvetlenül érinti –e a mozgató neuronokat, vagy más sejtek is érintettek. Újabb tanulmányok azt találták, hogy még az egészséges motoros neuronok is elkezdik mutatni az ALS jellegzetes tüneteit, ha a mutációt hordozó nem idegi sejtekkel tenyésztik együtt őket.

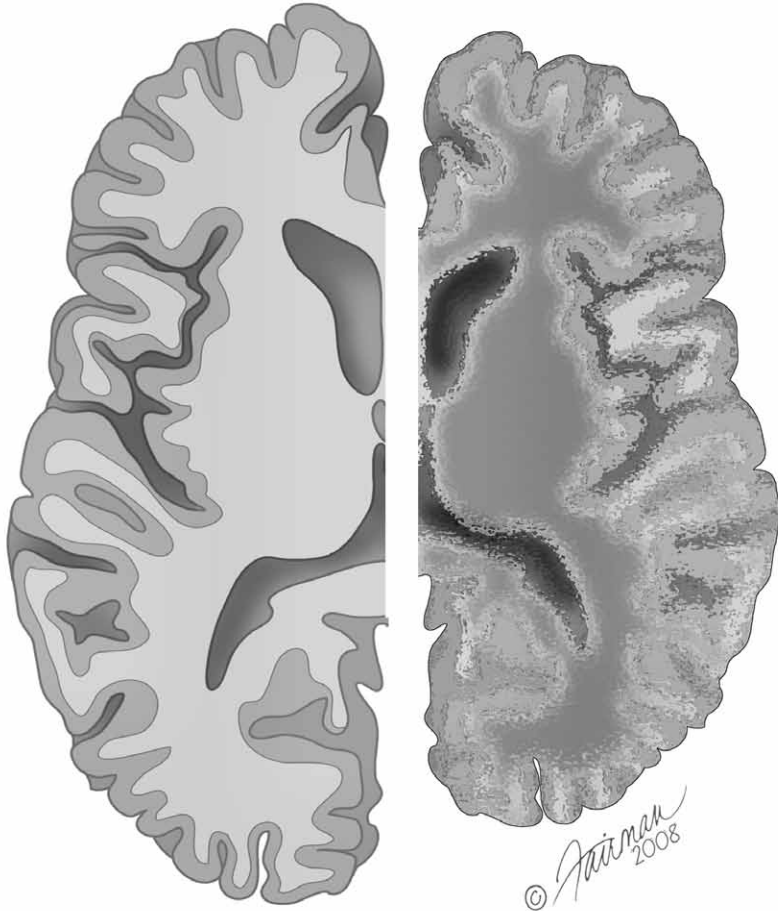
Az új vizsgálatok, mindkettő a Nature Neuroscience című folyóirat májusi számában jelent meg, azt sugallják, hogy a bűnösök a csillag alakú sejtek, az asztriciták, amelyek számos szerepet töltenek be az agyban. Közvetlenül egér embriókból kivett mozgató neuronokkal, illetve egér embrionális összejteiből származó idegsejtekkel kísérletezve, a Columbia Egyetemen dolgozó kutatók, Serge Przedborski vezetésével az első tanulmányban leírták, hogy az emberi SOD mutációval rendelkező mozgató neuronok rendellenességeket mutatnak, de neurodegenerációt nem.⁹

A mutációval rendelkező asztrociták viszont mozgató neuronok pusztulását váltották ki, ugyanazon a degeneratív útvonalon keresztül, amit már az ALS-ben is azonosítottak. Ezenkívül, a csoport megállapította, hogy az asztrociták egy, kizárólag a mozgató neuronokra mérgező anyag kibocsátásával okozzák a károsodást, szemben más támasztó-, például glia sejtek által kibocsátott ártalmatlan anyagokkal.

A második tanulmányban, a Harvard és a Perugia Egyetemeken dolgozó Kevin Egan és munkatársai egér embrionális őssejteket használtak modellként, ugyanezen kérdés tanulmányozására.¹⁰ A kutatók olyan egerek őssejtjeit használták, amelyek vagy arra lettek tenyésztve, hogy a normális emberi SOD gént, vagy ennek mutáns verzióját tartalmazzák, majd engedték, hogy az őssejtek nagy számban mozgató neuronokká differenciálódjanak. A mutációt tartalmazó sejtek a betegség kialakulásának jellegzetes lépésein mentek keresztül, amely végül a mozgató neuronok pusztulásához vezetett. Mindez arra utal, hogy az őssejtes megközelítés hatékony, hosszútávú kutatási modellje az ALS-nek. Továbbá, mind a normális, mint a mutáns mozgató neuronok mutatták a neurodegeneráció jeleit, ha a SOD-mutációt tartalmazó támasztó sejtekkel tenyésztették együtt őket.

Mindkét felfedezés új utakat nyit meg a gyógyításban, megmutatva, hogy az ALS nem a mozgató neuronok saját tulajdonságaitól, hanem olyan tényezőktől függhet, mint az asztrociták, amelyek hatnak rá. Azt is jelzik, hogyan lehetnek az őssejtek hatatos új eszközök a betegség pathomechanizmusának tanulmányozásában. A második tanulmány még egy sejt-alapú módszert is leír, aminek a segítségével gyógyszer hatóanyagokat is lehet vizsgálni.

GONDOLKOZÁS ÉS EMLÉKEZÉS



Beta-amyloidok és az Alzheimer-kór	86
Genetikai különbségek	88
A gyógykezelés egyéb lehetőségei	88
Előre jelezni az Alzheimer-kórt	90
Emlékezés és képzelet	90

A kutatás 2007-ben új utakat nyitott a neurodegeneratív betegségek megértéséhez, így az Alzheimer-kórhoz. Egyre több eredmény teremt betekintést abba a folyamatba, ahogyan az agy a múlt emlékeire alapozva megtervezi a jövőt.

Ma még nem létezik kezelés, amely meg tudná változtatni az Alzheimer-kór lefolyását. Azonban többirányú kutatások vannak folyamatban, amelyek eredményei elvezethetnek olyan kezelési módok kidolgozásához, amelyek lehetőséget adnak a kór megelőzésére illetve kezelésére. A kutatások a beta-amyloid fehérje vizsgálatára, illetve egyéb más területekre koncentrálnak.

Beta-amyloid és az Alzheimer-kór

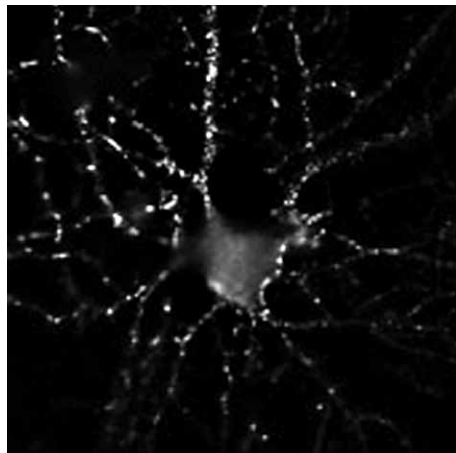
A ma legelfogadottabb elmélet szerint beta-amyloid fehérje rostocskákk és lerakódások (plakkok) jelennek meg az Alzheimer-kórban szenvedők agyában. A plakkok az agy sejtjei között jelennek meg, a fehérje rostok pedig a sejteken belül. Más kutatások eredményei szerint ugyanakkor az idegsejtek és az agyfunkciók már a beta-amyloidok megjelenése előtt leromlanak, illetve károsodnak.

A különböző vizsgálatok, amelyek során szintetikus beta-amyloidot, sejt kultúra modelleket, transzgenikus egereket (olyan állatok, amelyekbe génebeszeti eszközökkel humán DNS-t vittek be), valamint humán agyat használva tanulmányozzák az Alzheimer-kórt, mind egyetlen irányba mutatnak: a beta-amyloidok progresszív felhalmozódása már jóval az előtt toxikusan hat az idegsejtekre, mielőtt látható plakkokat és rostokat képez. A beta-amyloid fehérje építőkövei, vagy ún. alegységei voltak nagyrészt a 2007. évi kutatások célpontjai. San Franciscóban, a Kaliforniai Egyetemen, Lennart Mucke kutatócsoportjában olyan transzgenikus egereket vizsgáltak, amelyek nagy mennyiségben tartalmazzák agyukban a beta-amyloid alegységeket. Eredményeik szerint ezek az állatok is mutatják az Alzheimer-kór számos tünetét, köztük a kognitív leromlást.¹

A vizsgálatok szerint a hippocampusban és az agykéregben, amelyek a memória szempontjából fontos agyterületek, volt igen erős a nonkonvulzív görcs aktivitás. Ilyen esetben a beta-amyloid alegységek egyes serkentő idegi hálózatok gyorsuló tüzelését okozzák. Válaszreakcióként a gátló idegsejthálózatok is átszerveződnek, a végső hatás pedig a serkentő idegsejthálózatok tüzelési gyorsaságának csökkenése.

A kutatócsoport tehát megállapította, hogy az Alzheimer-kórral összefüggő kognitív leromlás a beta-amyloid alegységek jelenléte miatt a serkentő idegsejthálózatoknak a kelleténél gyorsabb tüzelése, amelyet a gátló idegsejthálózatok átszerveződése kompenzál. Ez az átszerveződés leronthatja a serkentő idegsejthálózatok működését.

Mucke és kutatócsoportja szerint, ha blokkolják az idegsejtek beta-amyloidok megjelenése miatti túlzott tüzelését, megelőzhetik a gátló idegsejthálózatok aktiválódását, az ezt követő általános áthangolódást és az ebből fakadó kognitív leromlást.



Az ADDL egy toxikus fehérje, mely Alzheimer-kórban szenvedők agyában és agyvízében képződik. Idegsejtek memóriaképző szinapszisait támadja meg. A kutatók 2007-ben tanulmányozták az ADDL hatását.

Egy másik kutatócsoport, a Northwestern Egyetemen, William Klein vezetésével azt vizsgálta, hogyan befolyásolja az ADDL, egy beta-amyloid típusú alegység, a szinapszisok képződését, szerkezetét és számát.² Ezek a molekulák az agyban és a cerebrospinalis folyadékban (agyvíz) keletkeznek, képesek szinapszisokhoz kötődni és hatnak azok formálhatóságára, más néven a plaszticitásukra. Az ADDL hatására a szinapszisok degenerálódnak, ami a korai Alzheimer-kórban jelentkező emlékezetkieséshez vezet.

Klein és kutatócsoportja vizsgálta a dendrittüskéket is, amelyek apró kinövések az idegsejtek elágazó nyúlványain, a dendriteken. A dendritek a neuronok többségénél fogadják, majd a sejttest felé vezetik az ingerületet.

Klein és munkatársai hippocampusból nyert szövetkultúrákon kimutatta, hogy az ADDL csak bizonyos típusú idegsejtek dendrittüskéihez kötődik és a memóriával kapcsolatos receptorok számának növekedését okozza. Az ADDL tartós jelenléte hosszú, abnormális dendrit tüskék megjelenését okozza, végül pedig ezek számának csökkenését, így a szinapszisok degenerációját. A kutatók eredményei szerint az Alzheimer-kór elleni gyógyszer, a Namenda alkalmazása mindkét hatást csökkenti.

Bernardo Sabatininek a Harvard Egyetemen végzett vizsgálata szerint a beta-amyloidból képződő fehérjék két- vagy hárommolekulás alegységei (ellentétben az egymolekulás alegységekkel) a szinapszisok számának erőteljes csökkenését okozták a hippocampusban. Ezen kisméretű oldékony molekulák jelenlétében a dendrittüskék sűrűsége és a pyramisid sejtek működő szinapszisainak a száma is csökkent.

Beta-amyloid specifikus antitestek alkalmazása megakadályozta a dendrittüskék számának csökkenését. Hatékonynak bizonyult egy másik hatóanyag is, amely képes volt megátolni a kis molekulák összekapcsolódását nagyobb egységekké. Sabatini megállapította, hogy a kisméretű vízoldékony beta-amyloid alegységek fokozzák a szinapszisok degenerációját.

Még mindig nem tisztázott ezeknek vízoldékony és mozgékony alegységeknek a molekuláris felépítése, amelyek összekapcsolódva látható plakkokat és rostokat képeznek. Mindenesetre, az alegységek képződését gátló olyan kezeléseket kezdtek kifejleszteni, amelyek célja az, hogy lassítsa vagy megállítsa az idegi hálózatok leépülését mielőtt az Alzheimer-kór tünetei jelentkeznenek.⁴

Genetikai különbségek

A beta-amyloidok az idegsejtekben képződnek az ún. amyloid prekursor proteinből (APP). A beta-amyloid képződés egyik fontos lépése, amikor az APP újrafelvétel és újrahasonosítás során a sejt felszínről egy specifikus útvonalon a sejt belseje felé vándorol. Peter St. George-Hyslop nemzetközi kutatócsoportja a Torontói Egyetemen kimutatta, hogy a sejten belüli útvonal örökletes különbségei befolyásolják az APP anyagcserét és így az Alzheimer-kór kialakulását.

A Nature Genetics című folyóiratban megjelent cikkükben is leírják, hogy a SORL1 gén örökletes különbségei kapcsolatban állnak az Alzheimer-kór későbbi megjelenésével.⁵ A változatok a SORL1 gén legalább kétféle nem kódoló csoportjában jelennek meg. Ezek a csoportok szabályozhatják a SORL1 gén kifejeződését az agyban.

A kutatócsoport kimutatta, hogy az APP-t a SORL1 gén az újrahasonosítási anyagcsere útvonal felé tereli. SORL1 hiányában az APP azokba a sejt-kompartmentekbe kerül, ahol a beta-amyloidok is képződnek. Az eredmények azt bizonyítják, hogy a SORL1 mennyiségében vagy funkciójában történő öröklött vagy szerzett változások okai lehetnek az Alzheimer-kórnak.

A gyógykezelés egyéb lehetőségei

Az Alzheimer-kór lehetséges kezelésében nem a beta-amyloid fehérjék az egyedüli célpontok, hanem az ún. tau fehérje is.

A tau a normál idegsejtekben is nagy mennyiségben jelen van, funkciója pedig a mikrotubulusok stabilizálása. A mikrotubulusok üreges, henger alakú fehérjék. A sejtben, támasztó és anyagtranszportáló funkciót töltenek be.

Ennek ellenére a tau egyes rendellenes formái serkentik az Alzheimer-kóros idegsejtekben megjelenő csomók és rostok képződését. Kutatásoknak tárgya, hogy miként lehet tau fehérje képződését és működését befolyásoló kezelésekkel megállítani a beta-amyloidok által kiváltott kognitív leromlást.

A San Francisco-i Gladstone Institute of Neurological Disease elnevezésű kutatóintézetben dolgozó Eric Roberson transzgénikus egereket használt ennek a problémának a tanulmányozására. Az egerekben olyan genetikai változást idéztek elő, hogy nagy mennyiségű amyloid prekursor fehérjét (APP) termeljenek. Tanulási és memória képes-

ségüket vízi labirintusban vizsgálva Roberson azt találta, hogy a magas beta-amyloid szint ellenére, az egerek képesek voltak megtanulni a labirintust ha a tau szintüket lecsökkentették.

Egy másik lehetséges gyógyszer az ún. NAP peptid, amely a beta-amyloid által indukált sejthalált ellen védi meg az idegsejteket.

Mindezekon túl Roberson kimutatta, hogy a tau szint csökkenése a transzgenikus és nem transzgenikus egerek neuronjait egyaránt megóvta az ún. excitotoxicitástól, ami akkor jelentkezik, amikor egy aminosav toxikus lesz magára a neuronokra. A Science című folyóiratban megjelent cikkében arra a következtetésre jut, hogy a tau szint csökkenése következményesen csökkenti a beta-amyloid szintet és az excitotoxicitás miatti funkcióvesztést.⁶ A tau szint csökkenése tehát egy lehetőség az Alzheimer-kór és az ahhoz hasonló kondíciók kezelésére.

Egy másik lehetséges gyógyszer az ún. NAP peptid, amely a beta-amyloid által indukált sejthalált ellen védi meg az idegsejteket. A NAP feltételezhetőleg gátolja azt, hogy a beta-amyloidból plakkok és fibrillumok alakuljanak ki. A mikrotubulusokhoz is kapcsolódik, és így gátolja a mikrotubulusoknak az Alzheimer-kórral együtt járó leépülést.

Paul Aisen és munkacsoportja a Georgetown Egyetemen olyan transzgenikus egereket tanulmányoztak, amelyek mutatták az Alzheimer-kór mindkét ismertető jelét, a beta-amyloid akkumulációját és a tau fehérje módosult formáját, amely a mikrotubulusok funkcióromlását okozza. Az egerek kilenc hónapos koruktól, még mielőtt a kór tünetei megjelentek volna, naponta kaptak NAP-ot, három hónapon át.

A Journal of Molecular Neuroscience című folyóiratban megjelent cikkükben leírják, hogy a kezelés hatására szignifikánsan csökkent a beta-amyloid szintje,⁷ és a NAP az abnormális tau szintjét is csökkentette. A kutatók arra következtetésre jutottak, hogy a NAP kezelés ígéretes lehet az Alzheimer-kór terápiája kezelésére.

Egy másik kutatócsoportban, a Massachusetts Institute of Technology-ban, szintén egereken végzett kísérletek során befolyásolni tudta az idegsejtek számának csökkenését bizonyos agyterületeken. Az egerek egy részét ingergazdag környezetben tartották; a ketrecekbe játékot, mókuskereket, alagutat és állatmászókat tettek. Ebben az ingergazdag környezetben az egerek visszanyerték tanulási képességüket és hosszú távú memóriájukat, agyi atrophíát és neuronszám csökkenést követően is.

Vizsgálták az agyszövet genetikai anyagát is. A tudósokat elsősorban a DNS és fehérje komplexéből felépülő hisztonok, érdekelték. A hisztonok a kromoszómák építőkövei, ezek képezik a kromatin szál farkát, vagy végét.

A kutatók szerint az ingergazdag környezet következményeként a láncvégi hisztonfehérjék kémiaiilag megváltoztak. Hasonló változásokat idéztek elő az egyik enzim, a HDAC gyógyszeres gátlásával. Az enzim gátlásának a következtében a dendri-

tek megnövekedtek, a szinapszisok száma emelkedett, illetve javult a tanulási készség és a hosszú távú emlékezőképesség. A kutatócsoport a Nature című folyóiratban megjelent cikkében arra a következtetésre jutott, hogy az enzimet gátló gyógyszerek segíthetnek az Alzheimer-kór és más demenciák kezelésében.⁸

A kutatóknak egy másik csoportja a HDAC enzim gátlásának hatásmechanizmusát vizsgálta. Azt tanulmányozták, hogy a gátlószerek vajon több gén expresszióját megváltoztatva, általánosan befolyásolják –e az emlékezés folyamatát, vagy célzottan fejtik ki a hatásukat? A vizsgálat két specifikus hatást mutatott ki. Az egyik a CREB fehérjével kapcsolatos, amely a neuronokban termelődik és az emlékezet kialakításában játszik fontos szerepet. Az enzim gátlószerei azonban számos más gén expressziójára is hatnak az emléknymok konszolidációja alatt.⁹

Előre jelezni az Alzheimer-kórt

A Washingtoni Egyetemen dolgozó David Holtzman és kutatócsoportja az Archives of Neurology című folyóirat 2007 márciusi számában számolt be arról, hogy egyes beta-amyloid és tau típusok arányából normális kognitív teljesítmények esetén is következtetni lehet amyloid felhalmozódásra, ezzel növelve a demencia kialakulásának valószínűségére.

A kutatás során 139, 61 és 91 éves életkor közötti önkéntes vérért és cerebrospinalis folyadékát vizsgálták. Az önkéntesek többsége normális kognitív teljesítményt mutatott, egy részüknél nagyon enyhe vagy enyhe demenciát állapítottak meg.¹⁰ Az eredmények azt mutatták, hogy a nagyon enyhe vagy enyhe demenciában szenvedő betegek a cerebrospinalis folyadék a beta-amyloid egy bizonyos típusából kisebb, tau-ból pedig nagyobb mennyiséget tartalmazott, mint az egészséges kontrolloké. A beta-amyloid ezen típusának a szintje jelzi, hogy a demenciás vagy nem demenciás emberek agyában megjelent-e már az amyloid.

Emlékezés és képzelet

A 2007 évi kutatások közül több mutatott ki kapcsolatot a múlt-felidézése és a jövő elképzelése között. Hippocampus sérülésen átesett emberek kevésbé emlékeznek a múltra és nehezen képzelik el a jövőbeni eseményeket is. Skizofréniában szenvedők is kevésbé képesek emlékezni és nehezebben képzelik el a jövőt, mint az egészséges emberek, állítja a belgiumban a Liegei Egyetemen dolgozó Arnaud D Argembeau. Kutatásairól a Journal of Abnormal Psychology című folyóiratban számolt be.¹¹

Az epizódikus memória elvesztésének jelentősége idős embereknél abban van, hogy időnként nehezen találunk összefüggést események között.

Hasonló eredményeket közölt egy Harvard Egyetemen működő csoport is a Psychological Science című folyóiratban. Egészséges idős emberek és egyetemisták epizódikus memóriáját vizsgálták. Nagy jelentősége van az epizódikus memóriának olyan személyes élmények felidézésében, amelyek adott esetben meghatározzák az ember életét. Segítségével tudja az ember saját magát a múltban és a jövőben elképzelni.

A kísérlet során az önkéntesek feladata az volt, hogy képzeljenek el bizonyos múltbéli és jövőbéli eseményeket. Idősebb emberek kevesebb epizód-specifikus részletet tudtak felidézni a múltból, mint a fiatalabbak. Ugyanez történt a jövőbeni eseményeknél is, az elképzelt események kevesebb részletet tartalmaztak.¹² Az epizódikus memória leromlásának az a következménye, hogy az idősebbek gyakran képtelenek bizonyos információkat összekapcsolni és egyes részletek között összefüggést találni.

Képkalkotó módszerekkel is kimutatható a múlt-felidezés és a jövő-elképzelés agyi területei közötti átfedés. MRI vizsgálatokat végeztek 21 fő, 18 és 32 év közötti fiatal önkéntesen. A kísérlet során az önkéntesek feladata az volt, hogy véletlenszerű események felvillantása után, a felvillanó képekhez kötve idézzenek fel emlékképek a múltból, illetve képzeljenek el jövőbéli eseményeket.¹³ A képek alapján meglepő átfedést találtak a múlt felidezéséért és a jövő elképzeléséért felelős agyterületek között. A múlt felidezésének és a jövő elképzelésének képessége egymással szinte teljesen megegyező agyi rendszerhez köthető. Ennek a rendszernek részét képezi pl. a prefrontális és a középső temporális lebeny, és hátulsó régiók, mint a precuneális és retrosplenialis kérgi terület. Ezeket a területeket már korábban is fontosnak tartották a memória nyomok felidezésében.

A fenti felfedezéseken alapszik a „jövőbe látó agy” koncepciója, vagyis annak az ötlete, hogy az agy az elraktározott múltbéli eseményekből képes elképzelni, szimulálni és megjósolni a jövő történéseit. Daniel Schacter, Donna Rose Addis és Randy Buckner, a Harvard Egyetem pszichológusai szerint ez az új elmélet teljesen új megvilágításba helyezi a memóriával kapcsolatos eddigi ismereteinket.¹⁴ Úgy gondolják, hogy az emlékezés és a képzelet közös agyi rendszereket használ a raktározott információ visszaidezéséhez.

A képzelet, azonban a múltból felidézett részletek újszerű összerakását igényli, amihez más agyterületek közreműködése is szükséges. Ez a csupán részleges átfedés magyarázza, miért nem elég a képzelethez a múlt híven elraktározott tapasztalatainak hibátlan visszaidézése; a képzelet ugyanis ezen túl még egy konstruktív folyamat is. Schacter, Addis és Bruckner szerint, a jövő elképzeléséhez és tervezéséhez elengedhetetlen a múltban tárolt adatok újrendezése és újragondolása.

MEGJEGYZÉSEK

Bevezetés

1. Echegoyen J, Neu A, Graber KD, and Soltesz I. Homeostatic plasticity studied using in vivo hippocampal activity-blockade: Synaptic scaling, intrinsic plasticity, and age-dependence. *Public Library of Science* 1 2007 2:e700.
2. Howard AL, Neu A, Morgan RJ, Echegoyen JC, and Soltesz I. Opposing modifications in intrinsic currents and synaptic inputs in post-traumatic mossy cells: Evidence for single-cell homeostasis in a hyperexcitable network. *Journal of Neurophysiology* 2007 97:2394–2409.
3. Lazarus M, Yoshida K, Coppari R, Bass CE, Mochizuki T, Lowell BB, and Saper CB. EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. *Nature Neuroscience* 2007 10:1131–1133.

A Mélyagyi ingerlésben rejlő egyre nagyobb lehetőségek

1. Wichmann T and DeLong MR. Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. *Neuron* 2006 52(1):197–204.
2. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, Daniels C, Deutschlander A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinski MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, and Voges J. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinsons disease. *New England Journal of Medicine* 2006 355(9):896–908.
3. Benabid AL, Deuschl G, Lang AE, Lyons KE, and Rezaï AR. Deep brain stimulation for Parkinsons disease: Surgical technique and perioperative management. *Movement Disorders* 2006 21 Suppl 14:S168–170.
4. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tezenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destee A, and Pollak P. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *New England Journal of Medicine* 2005 352(5):459–467.

- Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, and Rasmussen SA. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006 31(11):2394.
- Visser-Vandewalle V, Ackermans L, van der Linden C, Temel Y, Tijssen MA, Schruers KR, Nederveen P, Kleijer M, Boon P, Weber W, and Cath D. Deep brain stimulation in Gilles de la Tourettes syndrome. *Neurosurgery* 2006 58(3):E590.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, and Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005 45(5):651–660.

Gyermekkorban jelentkező rendellenességek

- Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, Yamrom B, Yoon S, Krasnitz A, Kendall J, Leotta A, Pai D, Zhang R, Lee YH, Hicks J, Spence SJ, Lee AT, Puura K, Lehtimäki T, Ledbetter D, Gregersen PK, Bregman J, Sutcliffe JS, Jobanputra V, Chung W, Warburton D, King MC, Skuse D, Geschwind DH, Gilliam TC, Ye K, and Wigler M. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007 20;316(5823):445–449.
- Shaw P, Gornick M, Lerch J, Addington A, Seal J, Greenstein D, Sharp W, Evans A, Giedd JN, Castellanos FX, and Rapoport JL. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 2007 64(8):921–931.
- Guy J, Gan J, Selfridge J, Cobb S, and Bird A. Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science* 2007 23;315(5815):1143–1147.
- Hayashi ML, Rao BS, Seo JS, Choi HS, Dolan BM, Choi SY, Chattarji S, and Tonegawa S. Inhibition of p21-activated kinase rescues symptoms of fragile X syndrome in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2007 104(27):11489–11494.

Mozgatórendszeri betegségek

- Kovtun IV, Liu Y, Bjoras M, Klungland A, Wilson SH, and McMurray CT. OGG1 initiates age-dependent CAG trinucleotide expansion in somatic cells. *Nature* 2007 447(7143):447–452.

2. Sarkar S, Perlstein EO, Imarisio S, Pineau S, Cordenier A, Maglathlin RL, Webster JA, Lewis TA, OKane CJ, Schreiber SL, and Rubinsztein DC. Small molecules enhance autophagy and reduce toxicity in Huntingtons disease models. *Nature Chemical Biology* 2007 3:331–307.
3. Zuccato C, Ciammola A, Rigamonti D, Leavitt BR, Goffredo D, Conti L, MacDonald ME, Friedlander RM, Silani V, Hayden MR, Timmusk T, Sipione S, and Cattaneo E. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntingtons disease. *Science* 2001 293(5529):493–498.
4. Zuccato C, Belyaev N, Conforti P, Ooi L, Tartari M, Papadimou E, MacDonald M, Fossale E, Zeitlin S, Buckley N, and Cattaneo E. Widespread disruption of repressor element-1 silencing transcription factor/neuron-restrictive silencer factor occupancy at its target genes in Huntingtons disease. *Journal of Neuroscience* 2007 27(26):6972–6983.
5. Rigamonti D, Bolognini D, Mutti C, Zuccato C, Tartari M, Sola F, Valenza M, Kazantsev AG, and Cattaneo E. Loss of Huntingtin function complemented by small molecules acting as repressor element 1/Neuron restrictive silencer element silencer modulators. *Journal of Biological Chemistry* 2007 282(34):24554–24562.
6. Suzuki S, Kiyosue K, Hazama S, Ogura A, Kashihara M, Hara T, Koshimizu H, and Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor regulates cholesterol metabolism for synapse development. *Journal of Neuroscience* 2007 27(24):6417–6427.
7. Valenza M, Rigamonti D, Goffredo D, Zuccato C, Fenu S, Jamot L, Strand A, Tarditi A, Woodman B, Racchi M, Mariotti C, DiDonato S, Corsini A, Bates G, Pruss R, Olson JM, Sipione S, Tartari M, and Cattaneo E. Dysfunction of the cholesterol biosynthetic pathway in Huntingtons disease. *Journal of Neuroscience* 2005 25(43):9932–9939.
8. Valenza M, Carroll JB, Leoni V, Bertram LN, Bjorkhem I, Singaraja RR, DiDonato S, Lutjohann D, Hayden MR, and Cattaneo E. Cholesterol biosynthesis pathway is disturbed in YAC128 mice and is modulated by huntingtin mutation. *Human Molecular Genetics* 2007 16:2187–2198.
9. Chopra V, Fox JH, Lieberman G, Dorsey K, Matson W, Waldmeier P, Housman DE, Kazantsev A, Young AB, and Hersch S. A small-molecule therapeutic lead for Huntingtons disease: Preclinical pharmacology and efficacy of C2-8 in the R6/s transgenic mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007 104(42):16685–16689.
10. Chan CS, Guzman JN, Iljic E, Mercer JN, Rick C, Tkatch T, Meredith GE, and Surmeier DJ. “Rejuvenation” protects neurons in mouse models of Parkinsons disease. *Nature* 2007 447:1081–1086.

11. Rodnitzky RL. Can calcium antagonists provide a neuroprotective effect in Parkinsons disease? *Drugs* 1999 57(6):845–849.
12. Yang Y, Gehrke S, Imai Y, Huang Z, Ouyang Y, Wang JW, Yang L, Beal MF, Vogel H, and Lu B. Mitochondrial pathology and muscle and dopaminergic neuron degeneration caused by inactivation of *Drosophila* Pink1 is rescued by Parkin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007 103(28):10793–10798.
13. Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, Fitzsimons HL, Mattis P, Lawlor PA, Bland RJ, Young D, Strybing K, Eidelberg D, and Doring MJ. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinsons disease: An open label, phase I trial. *Lancet* 2007 369(9579):2097–2105.
14. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, Pierantozzi M, Brusa L, Scarnati E, and Mazzone P. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinsons disease. *Brain* 2007 130(6):1596–1607.
15. Wallace BA, Ashkan K, Heise CE, Foote KD, Torres N, Mitrofanis J, and Benabid AL. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys. *Brain* 2007 130(8):2129–2145.

Idegrendszeri sérülések

1. Adams HP Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch ED, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, and Wijdicks EF. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: Guidelines from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38(5):1655–1711. [Epub Apr 12, 2007]
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prehospital and hospital delays after stroke onset: United States, 2005–2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2007 56(19):474–478.
3. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Bull LM, Cuthbertson FC, Welch SJ, Bosch S, Carasco-Alexander F, Silver LE, Gutnikov SA, and Mehta Z. On behalf of the Early Use of Existing Preventive Strategies

for Stroke (EXPRESS) Study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): A prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007 Oct 8. [Epub ahead of print].

4. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, Cabrejo L, Olivot JM, Simon O, Mazighi M, Nifle C, Niclot P, Lapergue B, Klein IF, Brochet E, Steg PG, Leseche G, Labreuche J, Touboul PJ, and Amarenco P. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): Feasibility and effects. *Lancet Neurology* 2007 Oct 8. [Epub ahead of print].
5. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, Zhang WT, Duda DG, Cohen KS, Kozak KR, Cahill DP, Zhu M, Ancukiewicz M, Mrugala MM, Plotkin S, Drappatz J, Louis DN, Ivy P, Scadden DT, Benner T, Loeffler JS, Wen PY, and Jain RK. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 2007 11(1):83–95.
6. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Wagner M, Bigner DD, Friedman AH, and Friedman HS. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clinical Cancer Research* 2007 13(4):1253–1259.
7. Fawcett JW, Curt A, Steeves JD, Coleman WP, Tuszynski MH, Lammertse D, Bartlett PF, Blight AR, Dietz V, Ditunno J, Dobkin BH, Havton LA, Ellaway PH, Fehlings MG, Rivat A, Grossman R, Guest JD, Kleitman N, Nakamura M, Gaviria M, and Short D. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP panel: Spontaneous recovery after spinal cord injury and statistical power needed for therapeutic clinical trials. *Spinal Cord* 2007 45(3):190–205. [Epub Dec 19, 2006]
8. Steeves JD, Lammertse D, Curt A, Fawcett JW, Tuszynski MH, Ditunno JF, Ellaway PH, Fehlings MG, Guest JD, Kleitman N, Bartlett PF, Blight AR, Dietz V, Dobkin BH, Grossman R, Short D, Nakamura M, Coleman WP, Gaviria M, and Privat A. International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: Clinical trial outcome measures. *Spinal Cord* 2007 45(3):206–221. [Epub Dec 19, 2006]
9. Tuszynski MH, Steeves JD, Fawcett JW, Lammertse D, Kalichman M, Rask C, Curt A, Ditunno JF, Fehlings MG, Guest JD, Ellaway PH, Kleitman N, Bartlett PF, Blight AR, Dietz V, Dobkin BH, Grossman R, and Privat A. International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: Clinical trial inclusion/exclusion criteria and ethics. *Spinal Cord* 2007 45(3):222–231. [Epub Dec 19, 2006]

10. Lammertse D, Tuszyński MH, Steeves JD, Curt A, Fawcett JW, Rask C, Ditunno JF, Fehlings MG, Guest JD, Ellaway PH, Kleitman N, Blight AR, Dobkin BH, Grossman R, Katoh H, Privat A, and Kalichman M. International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis. Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury (SCI) as developed by the ICCP panel: Clinical trial design. *Spinal Cord* 2007 45(3):232–242. [Epub Dec 19, 2006]

Neuroetika

1. Greely HT, and Illes J. Neuroscience-based lie detection: The urgent need for regulation. *American Journal of Law and Medicine* 2007 33(2 and 3):377–431.
2. Eaton ML, and Illes J. Commercializing cognitive neurotechnology: The ethical terrain. *Nature Biotechnology* 2007 25(4):393–397.
3. Balash Y, Merims D, and Giladi N. Suicidal thoughts in patients with Parkinsons disease treated by deep brain stimulation of the subthalamic nuclei: Two case reports and review of the literature. *Acta Neuropsychiatrica* 2007 19(3):208–210.
4. Haile CN, Kosten TR, and Kosten TA. Genetics of dopamine and its contribution to cocaine addiction. *Behavior Genetics* 2007 37(1):119–145.
5. Gelernter J, Panhuysen C, Weiss R, Brady K, Poling J, Krauthammer M, Farrer L, and Kranzler HR. Genomewide linkage scan for nicotine dependence: Identification of a chromosome 5 risk locus. *Biological Psychiatry* 2007 61(1):119–126.
6. O'Brien C. Treatment of addiction in the era of genomic medicine. *Addiction* 2007 102(11):1697–1699.
7. Nordberg A. Amyloid imaging in Alzheimers disease. *Current Opinion in Neurology* 2007 20(4):398–402.
8. Bacskai BJ, Frosch MP, Freeman SH, Raymond SB, Augustinack JC, Johnson KA, Irizarry MC, Klunk WE, Mathis CA, Dekosky ST, Greenberg SM, Hyman BT, and Growdon JH. Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: A case report. *Archives of Neurology* 2007 64(3):315–316.
9. Fins JJ, Schiff ND, and Foley KM. Late recovery from the minimally conscious state: Ethical and policy implications. *Neurology* 2007 68(4):304–307.

Neuroimmunológia

1. Topol EJ, Murray SS, and Frazer KA. The genomics gold rush. *Journal of the American Medical Association* 2007 298(2):218–221.
2. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *New England Journal of Medicine* 2007 357(9):851–862.
3. Gregory SG, Schmidt S, Seth P, Oksenberg JR, Hart J, Prokop A, Caillier SJ, Ban M, Goris A, Barcellos LF, Lincoln R, McCauley JL, Sawcer SJ, Compston DAS, Dubois B, Hauser SL, Garcia-Blanco MA, Pericak-Vance MA, and Haines JL, for the Multiple Sclerosis Genetics Group. Interleukin 7 receptor α chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nature Genetics* 2007 39(9):1083–1091.
4. Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E, Kockum I, Wallström E, Khademi M, Oturai A, Ryder LP, Saarela J, Harbo HF, Celius EG, Slater H, Olsson T, and Hillert J. Variation in interleukin 7 receptor α chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nature Genetics* 2007 39(9):1108–1113.
5. Harley JB. IL-7R α and multiple sclerosis risk. *Nature Genetics* 2007 39(9):1053–1054.
6. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, and Mack TM. Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins. *Neurology* 2007 69(4):381–388.
7. Kampman MT, Wilsgard T, and Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to multiple sclerosis risk above the Arctic Circle. *Journal of Neurology* 2007 254(4):471–477.
8. Van der Mei IAF, Ponsonby A-L, Dwyer T, Blizzard L, Taylor BV, Kilpatrick T, Butzkueven H, and McMichael AJ. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *Journal of Neurology* 2007 254(5):581–590.
9. Munger KL, Levin LL, Hollis BW, Howard NS, and Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Journal of the American Medical Association* 2006 296(23):2832–2838.
10. Soilu-Hänninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Erälä J-P, Lilius E-M, and Mononen I. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact PTH levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2007. doi:10.1136/jnnp.2006.105320.
11. Godel JC. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatrics and Child Health* 2007 12(7):583–589.

A fájdalom

1. Martin TJ, Kim SA, Buechler NL, Porreca F, and Eisenach JC. Opioid self-administration in the nerve-injured rat. *Anesthesiology* 2007 106(2):312–322.
2. Ballantyne JC and LaForge KS. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain* 2007 129(3):235–255.
3. Zhao P, Waxman SG, and Hains BC. Extracellular signal-regulated kinase-regulated microglia-neuron signaling by prostaglandin E2 contributes to pain after spinal cord injury. *Journal of Neuroscience* 2007 27(9):2357–2368.
4. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, OCallaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, and North RB. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: A multicentre randomized controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007 132(1–2):179–188.
5. Paicius RM, Bernstein CA, and Lempert-Cohen C. Peripheral nerve field stimulation for the treatment of chronic low back pain: Preliminary results of long-term follow-up: A case series. *Neuromodulation* 2007 10(3):279–290.

Pszichiátriai, viselkedési és függőségi rendellenességek

1. Airan RD, Meltzer LA, Madhuri R, Gong Y, Chen H, and Deisseroth K. High-speed imaging reveals neurophysiological links to behavior in an animal model of depression. *Science* 2007 317:819–823.
2. Ressler KJ and Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: From the laboratory to the clinic. *Nature Neuroscience* 2007 10(9):1116–1123.
3. Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, Krishnan V, Chakravarty S, Peevey J, Oehrlein N, Birnbaum S, Vitaterna MH, Orsulak P, Takahashi JS, Nestler EJ, Carlezon, Jr. WA, and McClung CA. Mania-like behavior induced by disruption of *clock*. *Proceedings of the National Association of Sciences USA* 2007 104(15):6406–6411.
4. Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, Trotta NC, Peca J, Ding J-D, Feliciano C, Chen M, Adams JP, Luo J, Dudek SM, Weinberg RJ, Calakos N, Wetsel WC, and Feng G. Cortio-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in *Sapap3*-mutant mice. *Nature* 2007 448:894–899.

5. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, and Hsiao JK. Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) investigators: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 2005 353(12):1209–23.
6. 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.
7. Ray LA and Hutchison KE. Effects of naltrexone on alcohol sensitivity and genetic moderators of medication response. *Archives of General Psychiatry* 2007 64(9):1069–1077.
8. Insel TR and Lehner T. A new era in psychiatric genetics? *Biological Psychiatry* 2007 61:1017–1018.
9. Potash JB, Toolan J, Steele J, Miller EB, Pearl J, Zandi PP, Schulze TG, Kassem L, Simpson SG, and Lopez V. The bipolar disorder phenome database: A resource for genetic studies. *American Journal of Psychiatry* 2007 164:1229–1237.

Érzékelés és testi működések

1. Schaffer A. Research identifies brain site for fever. *New York Times* online August 7, 2007:1.
2. Lazarus M, Yoshida K, Coppari R, Bass CE, Mochizuki T, Lowell BB, and Saper CB. EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. *Nature Neuroscience* 2007 10(9):1131–1133.
3. Ross D, Choi J, and Purves D. Musical intervals in speech. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007 104(23):9852–9854.

Őssejtek és az idegsejtek keletkezése

1. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, and Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007 131(5): 1–12.

2. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, and Thomson JA. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007 318(5858):1917–1920.
3. Okita K, Ichisaka T, and Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature* 2007 448(7151):260–262.
4. Wernick M, Meissner A, Foreman R, Brambrink T, Ku M, Hochedlinger A, Bernstein BE, and Jaenisch R. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature* 2007 448(7151):318–324.
5. Anonymous. Assisted reproductive technology in the United States: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertility and Sterility* 2004 81:1201–1220.
6. Egli D, Rosains J, Birkhoff G, and Eggan K. Developing reprogramming after chromosome transfer into mitotic mouse zygotes. *Nature* 2007 447(7145):679–685.
7. Merkle FT, Mirzadeh Z, and Alvarez-Buylla A. Mosaic organization of neural stem cells in the adult brain. *Science* 2007 317(5836):381–384.
8. Suzuki M, McHugh J, Tork C, Shelley B, Klein SM, Aebischer P, and Svendsen CN. GDNF-secreting human neural progenitor cells protect dying motor neurons, but not their projection to muscle, in a rat model of familial ALS. *Public Library of Science 1* 2007 2:e689.
9. Nagai M, Re DB, Nagata T, Chalazonitis A, Jessel TM, Wichterle H, and Przedborski S. Astrocytes expressing ALS-linked mutated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons. *Nature Neuroscience* 2007 10(5):608–614.
10. Di Giorgio FP, Carrasco MA, Siao MC, Maniatis T, and Eggan K. Non-cell autonomous effect of glia on motor neurons in an embryonic stem cell-based ALS model. *Nature Neuroscience* 2007 10(5):615–622.

Gondolkozás és emlékezés

1. Palop JJ, Chin J, Roberson ED, Wang J, Thwin MT, Bien-Ly N, Yoo J, Ho KO, Yu G-Q, Kreitzer A, Finkbeiner S, Noebels JL, and Mucke L. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron* 2007 55(5):697–711.

2. Lacor PN, Buniel MC, Furlow PW, Clemente AS, Velasco PT, Wood M, Viola KL, and Klein WL. Beta-amyloid oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimers disease. *Journal of Neuroscience* 2007 27(4):796–807.
3. Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, Walsh DM, Selkoe DJ, and Sabatini BL. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid- β protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *Journal of Neuroscience* 2007 27(11):2866–2875.
4. Walsh DM and. Selkoe DJ. Beta-amyloid oligomers: A decade of discovery. *Journal of Neurochemistry* 2007 101(5):1172–1184.
5. Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T, Zou F, Katayama T, Baldwin CT, Cheng R, Hasegawa H, Chen F, Shibata N, Lunetta KL, Pardossi-Piquard R, Bohm C, Wakutani Y, Cupples LA, Cuenco KT, Green RC, Pinessi L, Rainero I, Sorbi S, Bruni A, Duara R, Friedland RP, Inzelberg R, Hampe W, Bujo H, Song Y-Q, Andersen OM, Willnow TE, Graff-Radford N, Petersen RC, Dickson D, Der SD, Fraser PE, Schmitt-Ulms G, Younkin S, Mayeux R, Farrer LA, and St. George-Hyslop P. The neuronal sortilin-related receptor *SORL1* is genetically associated with Alzheimer disease. *Nature Genetics* 2007 39(2):168–177.
6. Roberson ED, Scearce-Lavie K, Palop JJ, Yan F, Cheng IH, Wu T, Gerstein H, Yu G-Q, and Mucke L. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid β -induced deficits in an Alzheimers disease mouse model. *Science* 2007 316(5825):750–754.
7. Matsuoka Y, Gray AJ, Hirata-Fukae C, Minami SS, Waterhouse EG, Mattson MP, LaFerla FM, Gozes I, and Aisen PS. Intranasal NAP administration reduces accumulation of amyloid peptide and tau hyperphosphorylation in a transgenic mouse model of Alzheimers disease at early pathological stage. *Journal of Molecular Neuroscience* 2007 31(2):165–170.
8. Fischer A, Sananbenesi F, Wang X, Dobbin M, and Tsai L-H. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature* 2007 447:178–182.
9. Vecsey CG, Hawk JD, Lattal KM, Stein JM, Fabian SA, Attner MA, Cabrera SM, McDonough CB, Brindle PK, Abel T, and Wood MA. Histone deacetylase inhibitors enhance memory and synaptic plasticity via CREB: CBP-dependent transcriptional activation. *Journal of Neuroscience* 2007 27(23): 6128–6140.
10. Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, and Holtzman DM. Cerebrospinal fluid tau/ β -amyloid42 ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Archives of Neurology* 2007 64(3):343–349.

11. DArgembeau A, Raffard S, and Van der Linden M. Remembering the past and imagining the future in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* (in press for December 2007 or January 2008).
12. Addis, DR, Wong AT, and Schacter DL. Age-related changes in the episodic simulation of future events. *Psychological Science* (in press for January 2008). Prepublication copy available at http://www.wjh.harvard.edu/~dsweb/pdfs/inpress_DRA_ATW_DLS.pdf
13. Szpunar KK, Watson JM, and McDermott KB. Neural substrates of envisioning the future. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2007 104(2):642–647.
14. Schacter DL, Addis DR, and Buckner RL. Remembering the past to imagine the future: The prospective brain. *Nature Reviews Neuroscience* 2007 8(9):657–661.

Az illusztrációkért és fényképekért köszönet illeti a következőket:

- | | |
|--|--|
| P. 5: Mike Lovett | P. 57: Jennifer E. Fairman |
| P. 11: Michael S. Gazzaniga | P. 59: Affymetrix |
| P. 17: Mahlon R. DeLong, MD (bal oldali),
Thomas Wichmann, MD (jobb oldali) | P. 60: Affymetrix |
| P. 25: Jennifer E. Fairman | P. 65: Jennifer E. Fairman |
| P. 28: Philip Shaw / NIH | P. 68: Bryan Hains, Yale University |
| P. 29: Adrian Bird, University of Edinburgh | P. 71: Jennifer E. Fairman |
| P. 30: Adrian Bird, University of Edinburgh | P. 73: School of Engineering,
Stanford University |
| P. 33: Jennifer E. Fairman | P. 74: Helen Mayberg |
| P. 35: Cynthia McMurray | P. 81: Jennifer E. Fairman |
| P. 39: New York Presbyterian /
Weill Cornell Medical College | P. 83: Clifford B. Saper |
| P. 41: Jennifer E. Fairman | P. 86: Dale Purvis |
| P. 45: Rakesh Jain | P. 89: Jennifer E. Fairman |
| P. 46: Rakesh Jain | P. 93: Clive Svendsen |
| P. 49: Jennifer E. Fairman | P. 97: Jennifer E. Fairman |
| P. 51: Judy Illles | P. 99: William Klein |



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 idegrendszert 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 képzőanyag, 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 képalakítási 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 gyógyszerek 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 diagnosztizást segítő képalakító 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 mozgásképeségét.

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 háttérben 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 atársadalmakra 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 élettől 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 működnek 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 állapotokon 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 döntésképességre, 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 őssejteket (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 felelőségünk 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 lehetőségekkel egyesek 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 nyilván-

nosság aggályait az agy egyre jobb megismerésével együtt járó veszélyekkel és etikai kérdésekkel kapcsolatban. A megfelelő tájékoztatás és a kételyek elosztatása 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 bemutassuk, 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.

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 University
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,

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 María
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 Etti
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
F.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
Kings 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, Tblisi, 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

Federation of European Neuroscience Societies Presidents

ANTAL Miklós

Hungarian Neuroscience Society,
University of Debrecen, Hungary

BÄHR Mathias

German Neuroscience Society,
University Hospital Göttingen, Germany

BANDTLOW Christine

Austrian Neuroscience Association,
Innsbruck Medical University, Austria

DE SCHUTTER Erik

Belgian Society for Neuroscience,
University of Antwerp, Belgium

DI CHIARA Gaetano

Italian Society for Neuroscience (SINS)
University of Cagliari, Italy

EFTHYMIOPOULOS Spyros

Hellenic Neuroscience
Society, University of Athens, Greece

FRANSEN Aase

Danish Society for Neuroscience,
Copenhagen University Hospital, Denmark

GALLEGO Roberto

Spanish Neuroscience Society,
Instituto de Neurociencias/Universidad
Miguel Hernández, Spain

GORACCI Gianfrancesco

European Society for
Neurochemistry, University of Perugia, Italy

JOELS Marian

Dutch Neurofederation, University of
Amsterdam, The Netherlands

KHECHINASHVILI Simon

Georgian Neuroscience Association,
Beritsashvili Institute of Physiology,
Tbilisi, Republic of Georgia

KOSTOVIC Ivica

Croatia Society for Neuroscience,
Institute for Brain Research, Zagreb, Croatia

NUTT David,

European College of Neuropharmacology,
University of Bristol, UK

PITKANEN Asla

FENS Secretary General University
of Kuopio, Finland

ROTSHENKER Shlomo

Israel Society of Neuroscience,
The Hebrew University of Jerusalem

SAGVOLDEN Terje

Norwegian Neuroscience
Society, University of Oslo, Norway

SKANGIEL-KRAMSKA Jolanta

Polish Neuroscience Society,
Nencki Institute of Experimental Biology,
Warsaw, Poland

STENBERG Tarja

Finnish Brain Research Society,
Institute of Biomedicine/Physiology Biome-
dicum Helsinki, Finland

ZAGREAN Leon

National Neuroscience Society of
Romania, Carol Davila University
of Medicine, Bucharest, Romania

TARTALOMJEGYZÉK:

Bevezetés	5
Irta: Eve Marder, Ph.D. az Idegtudományi Társaság (Society for Neuroscience) Elnöke	
Kognitív Képességeink és a Művészet: Eddig nem ismert összefüggéseket sejtetnek a felfedezések	9
Irta: Michael S. Gazzaniga, Ph.D.	
Mélyagyi ingerlésben rejlő egyre nagyobb lehetőségek	15
Irta: Mahlon R. DeLong, M.D., és Thomas Wichmann, M.D.	
Az Agykutatás Legújabb Eredményei, 2007	19
Gyermekkorban megjelenő rendellenességek	21
Mozgászavarok	29
Az idegrendszer sérülései	37
Neuroetika	45
Neuroimmunológia	51
Fájdalom	59
Pszichiátriai kórképek, viselkedési rendellenességek és szenvedélybetegségek	65
Érzékelés és testi működések	73
Őssejtek és az idegsejtek keletkezése	79
Gondolkodás és emlékezet	85
Megjegyzések	92
A Dana Szövetség hitvallása, célok és tagság	105
Függelék	114



**The
European
Dana
Alliance
for
the Brain**