

AZ IDEGRENDSZER SZERKEZETE ÉS FUNKCIÓI

című oktatási segédanyag tartalomjegyzéke

Dobolyi Árpád

**MTA-ELTE Molekuláris és Rendszer Neurobiológiai
Kutatócsoport**

2015

1

1. AZ IDEGRENDSZERBEN ELŐFORDULÓ SEJTTÍPUSOK	2
<ul style="list-style-type: none"> • Idegsejtek (neuronok): ingerelhető sejtek, gyakran hosszú nyúlványokkal • Gliasejtek: nem ingerelhető sejtek, általában rövidebb nyúlványokkal <ul style="list-style-type: none"> – perifériás idegrendszer: szatellita sejt, Schwann sejt – központi idegrendszer: asztrocita, oligodendrocita, tanocita, (Hortega-féle) mikroglia (vagy mesoglia) • Az idegrendszerhez nem tartozó, de ott jelenlevő sejtek <ul style="list-style-type: none"> – erek sejtjei: endotél, simaizomsejt, pericita – agyhártyák és idegek burkainak sejtjei: ependima, fibrocita, támasztósejtek 	
1.1. A NEURON	3
<ul style="list-style-type: none"> • Ingerelhető • Nagyon specializált • Polarizált • Kompartmentalizált 	
Idegnyúlvány = axon vagy dendrit	
Neurit = axon	
Idegrost = axon az esetleges mielinhüvellyel együtt	
Neuronok csoportosítása nyúlványaik száma alapján	4
Neuronok csoportosítása a beidegzett célsejtek alapján	5
A neuronok különböző részeinek alapvető funkciója	6
Neuronok vizualizálására használt hisztológiai módszerek	7
A neuronális sejttest	8
Dendritek	9
<ul style="list-style-type: none"> • Rövid idegnyúlványok, melyek úgy osztódnak, mint a fa ágai • A dendritágak minden osztódás után vékonyabbak, mint a proximális ág • A neuronok fő receptív területének felelnek meg • A neuronok sejttestében levő minden sejtorganellum jelen van a dendritekben, bár a sejttesttől való távolsággal arányosan kisebb mennyiségben • A dendriteket gyakran borítják dendittüskék 	
Dendritekben gazdag terület a kisagykéregben	10
A dendrit proximális szakasza	11

Endoplazmatikus retikulum a dendritekben	12
A dendritek elágazódása	13
A dendritek növekedése (1 napos patkány hippocampusából) – fáziskontraszt felvétel	14
Dendrit növekedési kúp filopódiumokkal Az extracellularis terek (ES) tágak. A dendritben denz citoplazma, aktin filamentumokkal	15
Dendrittüskék A dendrittüskék morfológiai változásai a neuronális plaszticitás fontos komponensei	16
A dendrittüskék különböző alakjai	17
Az axon <ul style="list-style-type: none"> • Egy hosszú nyúlvány, ami nem osztódik a telodendron-ig, vagy ha mégis, akkor csak kevés kollaterálist ad • Az axonok vékonyak, de méretük nem csökken, amikor elágaznak • Az axonok a neuronok konduktilis, vezető részét képezik • Bizonyos sejtorganellumok az axonbe sosem jutnak be: durva felszínű endoplazmatikus retikulum, Golgi apparátus, lizoszóma • Más sejtorganellumok az axonokban transzportálódnak: Mitochondrium, síma felszínű endoplazmatikus retikulum, citoszeletális filamentumok (mikrotubulusok, intermedier vagy neurofilamentumok, aktin mikrofilamentumok) 	18
Neuronok jelölése különböző markerekkel	19
Az axondomb (AH: axon hillock)	20
Purkinje sejt axon iniciális szegmentum keresztmetszet	21
Az axondomb és az iniciális szegmentum funkciója: a trigger zóna	22
Axonális transzport	23
Axon növekedési kúp	24
A kémiai szinapszis <ul style="list-style-type: none"> • A szinapszis szót Charles Sherrington vezette be 1900 körül • A kémia transzmissziót Henry Dale javasolt először az 1930-as években 	25

• Lényege: a neuronok citoplazmája között nincs kontinuitás, hanem vezikulákból felszabaduló anyagok terjesztik közöttük az ingerületet

Vezikulafúzió a preszinaptikus terminálisban	26
Szinaptikus vezikulák visszavétele	27
A szinaptikus vezikulák 2 fő morfológiai típusa	28
SSV vagy SCV: small synaptic (or clear) vesicle (kicsi és áttetsző szinaptikus vezikula)	
LDCV: large dense core vesicle (nagy, denz magvú szinaptikus vezikula)	
LDCV neuropeptid tartalmának kimutatása	29
A LDCV-k a sejttest felől transzportálódnak a szinapszisba	30
A idegrendszer neurohormonális kimenete	31
A idegrendszer motoros kimenete: motoros véglemez (neuromuscularis junkció)	32
A központi idegrendszeri axonvégződéses szinapszisok osztályozása a lokalizációjuk szerint	33
Példa axondendritikus szinapszisra gerincvelőből	34
Példa axospinotikus (dendrittüskén végződő) szinapszisra	35
Példa eltérő lokalizációjú szinapszisokra neocortexből	36
Példa axoszomatikus és axondendritikus szinapszisokra neocortexből	37
Példák nem axonterminálisból eredő szinapszisra	38
Somatospinosus szinapszis	
Preszinaptikus dendrittüske	
Patkány CGL Patkány kisagyú szencsesajt és Purkinje sejt szinapszisa	
A szinapszisok osztályozása a morfológiájuk szerint	39
Példák Gray I és Gray II típusú szinapszisra	40
A szinapszisok osztályozása a preszinaptikus terminális morfológiája alapján	41
• Véglemez szinapszis (a tipikus szinapszis)	
A preszinaptikus neuron egy terminálisa innerválja a posztszinaptikus neuront. Ugyanazt a posztszinaptikus neuront több sejt terminálisa is beidegzi.	
• Kehely (calyx) és ecset szinapszisok (pl. a „calyx of Held” a corpus trapezoideum mediális magjában, vagy a kosársejtek szinapszisa)	

Egyetlen (kehely-) vagy kevés számú (ecsetszinapszis) esetén nagy preszinaptikus terminálisok veszik körül egy posztzinaptikus neuron sejttestjét.

- Glomeruláris szinapszis (pl. a moharostok és a szemcsesejtek közötti szinapszis a kisagy szemcsesejt rétegében)

Egyetlen nagy preszinaptikus terminális idegez be sok posztzinaptikus neuront. A komplex struktúrát asztrocitákból álló gliaburok veszi körül.

- En passant szinapszis

- Párhuzamos szinapszis (pl. kúszórostok végződése a Purkinje sejten)

Egy axon képez sok szinapszist ugyanazon a dendriten.

- Kereszteződéses szinapszis (pl. paralel rostok szinapszisa a Purkinje sejten)

Egy axon szinaptizál több, egymás melletti sejt dendritfáján.

Végtalp szinapszisok egy motoneuronon **42**

Végtalp szinapszisok egy dendritnyélen **43**

Példa kehelyszinapszisa: a Held-féle kehely **44**

A nucleus cochlearisból felszálló axonok innerválják így a corpus trapezoideum mediális magjában levő neuronokat

Glomeruláris szinapszis a kisagy szemcsesejt rétegében **45**

Szinaptikus glomerulus thalamusból **46**

Példa kereszteződéses szinapszisa: paralel rostok szinapszisa Purkinje sejtek dendrittüskéin **47**

Az elektromos szinapszis: nexus vagy gap junction **48**

- Kétirányú információátvitel

- Mind depolarizáló, mind pedig hyperpolarizáló áram átvitelére képes

- Gerincesek neuronjai között csak ritkán fordul elő

- Gyakoribb asztrociták, valamint asztrociták és neuronok között

Különböző méretű gap junction-ök **49**

Gap junction asztrocitanyúlványok között egér kisagykéregben **50**

Elektromos és dendrodendritikus szinapszisok **51**

A gap junction szerkezete **52**

A gap junctionok szabályozása **53**

A gap junction-ök dopamin általi záródása retinában **54**

1.2. AZ IDEGRENSZERBEN ELŐFORDULÓ SEJTTÍPUSOK – GLIA	55
A központi idegrendszeri gliasejtek típusai, és morfológiája	56
Rostos asztrocita	57
A nervus opticus 2 db rostos asztrocitája sejtmaggal	58
Az asztrocita nyúlványok lehetséges végződési helyei	59
Plazmás asztrocita kapillárison végző talpakkal	60
Plazmás asztrocita (neocortex)	61
Asztrociták kapilláris körül	62
Asztrocita végtalpak szinapszis körül	63
Asztrocita (patkány bulbus olfactorius)	64
Glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunfestett asztrociták	65
Oligodendrocita	66
Oligodendrocita mikrotubulusban gazdag un. sötét nyúlvánnyal	67
Az oligodendrocita által képzett mielinhüvely	68
Ranvier befűződés (nervus opticus)	69
Ranvier befűződés összehasonlítása a központi és perifériás idegrendszerben	70
Mielinborítását elhagyó axonvégződés dendriten	71
A mielinhüvely stabilitásáért felelős fehérjék	72
Microglia	73
•A mononukleáris fagocitarendszer tagja	
•Apoptotikus neuronokat fagocitál	
•Kifejez tipikus monocita markereket: CD11b, CD45, MHC II	
•Osztdásra képes	
•Aktiválódás hatására differenciálódik	

•Hosszú az életideje (több, mint 6 hónap)	
•Neuroprotektív faktorokat szekretál: BDNF, Neurotrophin 3, IL10	
•Neurotoxikus anyagokat szekretál: TNF and IL1, glutamate, free radical species	
•Apoptozist indukálhat	
•Kölcsönhat az asztrocitákkal	
Mikroglia sejt körülrajzolva	74
A mikrogliaák szekrétumai és receptorai	75
A mikroglia aktiváció stádiumai	76
Gyulladás az idegrendszerben (neuroinflammáció):	77
- Mikroglia aktiváció	
Betegség példák:	
- Alzheimer kór	
- Agyi trauma	
- Ischemiás lézió (stroke)	
- Sclerosis multiplex	
Mikroglia aktiváció	78
1.3. AZ IDEGRENSZERHEZ NEM TARTOZÓ, DE OTT ELŐFORDULÓ SEJTEK: ÉRFAL ÉS AGY-, IDEGHÁRTYÁK SEJTJEI	79
A központi idegrendszerben levő erek falszerkezete	80
Prekapilláris arteriola keresztmetszete	81
Ahol nincs vér agy-gát: circumventricularis szervek	82
Asztrocita végtalpak egy ér falán: membrana limitans gliae perivascularis	83
Arteriola falának szerkezete	84
(patkány thalamus)	
Venula falának metszete	85
(patkány neocortex)	
Ependyma sejtek borítják az agykamra felszínét	86
Ependyma sejtek és egy likvorkontakt neuron	87
Ependymasejtek csillói a 4. agykamra dorsalis felszínén	88

Ependymasejt kinociliuma és mikrovillusok (csillók)	89
Tanycyták	90
Plexus choroideus vázlata	91
Plexus choroideus metszete	92
A plexus choroideus agykamrai felszíne	93
Vér-likvór gát	94
Az agy permeabilitási gátjai	95
Agyhártyák és gliahatárhártyák szerkezetének vázlata	96
Részlet az agy felszínéből (nyúl neocortex)	97
Villi arachnoidea (Pacchioni granulációk)	98

2. AZ IDEGRENSZER SZERKEZETE	99
2.1. MAKROSZKÓPOS SZERKEZET	
A központi és a perifériás idegrendszer	100
Anatómiai irányok a patkányban	101
A patkányagy részei különböző nézőpontból	102
Az emberi agy különböző nézőpontokból	103
Az agy filogenetikus fejlődése	104
A patkány és humán agy összehasonlítása	105
Az emberi agy helyzete a koponyában	106
Pozitron emissziós tomográfia	107
Az agyhártyák	108
A nagyagykéreg lebenyei	109
Az emberi agy dorzális felszíne	110
Az emberi agy oldalnézetből	111
A humán nagyagykéreg Brodmann areái	111
Primer kérgi területek	113
Primer kérgi területek különböző fajokban	114
Agykamrák a humán agyban	115
Az agykamrák összefüggő rendszere	116
A cerebrospinális folyadék áramlása patkányban	117
Az agytörzs részei mediánsagittális metszeten	118
Az emberi agytörzs felülnézetben	119

Az emberi kisagy	120
Példák fehérállomány kötegekre: kisagykarok	121
Az emberi agy alulnézetben	122
Az agyidegek	123
Az agy vérellátása	124
Az emberi gerincvelő	125
A gerincvelő szerkezete	126
A patkány gerincveleje	127
2.2. A KÖZPONTI IDEGRENDSZER MIKROSZKÓPOS SZERKEZETE	128
Az agy keresztmetszetei	129
Patkányagy festett szeletei	130
A gerincvelő keresztmetszeti képe	131
A gerincvelő rétegei és pályái	132
A nyúltagy átmetszetei	133
A híd átmetszetei	134
A középagy átmetszete	135
Az agy magokra történő felosztásának elve	136
<ul style="list-style-type: none"> • Cytoarchitektónikailag egy sejtcsoport elkülönül a környezetétől • A sejtcsoportban elhelyezkedő sejtek génexpressziójukat tekintve hasonlóak, de különböznek a szomszédos sejtektől • A neuronális bemeneteik eltérnek a környező sejtektől • A projekcióik egyediek 	
A nucleus paralemniscalis medialis (MPL)	137
a Paxinos atlasz által a 2000-es években elfogadott mag TIP39 immunfestés + Luxol fast blue myelinfestés + krezil ibolya háttérfestés	
A nucleus paralemniscalis medialis azonosítása	138

– cytoarchitectonika 2 különböző síkban

TIP39 neuropeptid tartalmú sejtek az MPL területén 139
Fluorescent Nissl festés + TIP39 immunfestés

A zaj stressz kiváltotta c-fos aktiválódás az MPL TIP39 sejtjeiben 140

2.3. A PERIFÉRIÁS IDEGEK SZERKEZETE 141

- Vegetatív motoros neuronok
- Primer érző neuronok
- A perifériás idegrendszer gliasejtei
 - szatellita sejt
 - Schwann sejt
 - telocita
- A perifériás idegek kötőszöveti elemei

A gerincvelő idegekben futó rostok és sejttestjeik 142

Vegetatív dúc multipoláris neuronokkal 143

Satellita sejt ganglion spinale-ban 144

Spinális dúc pseudounipoláris neuronokkal 145

A gerincvelő idegek érző végződései 146

A perifériás ideg keresztmetszete 147

Perifériás idegrostköteg (fasciculus) keresztmetszeti képe 148

Velőtlen és velőshüvelyes rostok keresztmetszete 149

Velőtlen rostok és kialakulásuk 150

A velőshüvely kialakulásának mechanizmusa 151

Idegrostkötegben levő sejttestek és mielinhüvellyel körülvett rostok 152
-hosszmetszeti képek

A velőshüvely szerkezete – nagy nagyítás 153

Egy Schwann sejt alkotta internodium szerkezete 154

A Ranvier befűződés körül elhelyezkedő sejtkapcsolatok	155
A velőshüvely rései hosszmetzeti, kis nagyítású elektronmikroszkópos képen Schmidt-Lantermann rés	156
Idegrostok a mielinhüvely különböző szintjein elmetzve Schwann sejtmag szintje + paranodális szint	157
Redlich-Obersteiner-féle gliaváltási vonal	158
Az idegrostok regenerációja	159
Idegrost- összefoglalás	160

3. AZ IDEGRENSZER VIZSGÁLÓ MÓDSZEREI	161
3.1. ANTITESTEK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS FELHASZNÁLÁSA AZ IDEGTUDOMÁNYBAN	162
Peptidet felismerő antitest készítése	163
<ul style="list-style-type: none"> •Szintetikus peptid előállítása –11-15 aminosav –Maximum 6 hidrofób aa, max. 4 egymás mellett –Ne legyenek konszenzus szekvenciák a peptidben –Előny a belső tirozin későbbi jelöléshez –Ne legyen belső cisztein •A peptid hordozó proteinhez (carrierhez) csatolása (Pl. Cys-en át KLH-keyhole limpet hemocyanin-hoz) •Állatok immunizálása KLH-peptiddel, vagy azok keverékével, pl. 3-szor, egy-egy hét különbséggel 	
Monoklonális antitest készítése	164
<ul style="list-style-type: none"> •Szérum előállítása centrifugálással •Ultraszűrés •Kromatográfiás tisztítás •Protein A/G-vel való tisztítás •Affinitás kromatográfia –Immunogen peptid Cys-en át kovalensen agarózhoz kötve –Szérum átáramoltatása az oszlopon, a peptidet felismerő antitestek az oszlophoz kötődnek –Antitest leszedése enyhe savval, vagy magas sókoncentrációval –Semlegesítés, illetve só eltávolítás pl. dialízissel 	
Antitestek tisztítása	165
Antitestek felhasználása	166
<ul style="list-style-type: none"> •Radioimmunassay •ELISA •Western blot •Immunfestés •Peptid hatásának vizsgálata antitesttel való antagonizálással 	
Radioimmunoassay	167
<ul style="list-style-type: none"> •Peptid radioaktív jelzése •Jelzett peptid tisztítása •Mérendő peptid tisztítása •Elválasztás protein A-val 	
Immunhisztokémia	168

Immundefestés és az általa nyújtott lehetőségek	169
<ul style="list-style-type: none"> •Sejttestek in situ hybridizációval talált helyének megerősítése - colchicin •A sejttestek helyének topográfiai leírása •A sejtek rostrendszerének leírása •A sejtek bemeneteinek vizsgálata – immunfestéssel validálva a retrográd tracer beadási helyét •A peptidet kifejező sejt co-transzmitterének vizsgálata dupla festéssel (klasszikus / fő transzmitterek, és más neuropeptidek) 	
Antitestek specificitásának tesztelése	170
<ul style="list-style-type: none"> •Leszorítás szintetikus peptiddel •Rokon szerkezetű peptidekkel való kötődés tesztelése •Western blot •Eloszlás összehasonlítása már bizonyítottan specifikus antitesttel •Eloszlás összehasonlítása in situ hibridizációval •KO állatban a festődés hiánya 	
TIP39 immunreaktív és TIP39 mRNS tartalmú sejtek azonos eloszlása	171
- A lemniscus lateralis magjaitól mediálisan	
Immundefestés által nyújtott lehetőségek	172
<ul style="list-style-type: none"> •Sejttestek in situ hybridizációval talált helyének megerősítése - colchicin •A sejttestek helyének topográfiai leírása •A sejtek rostrendszerének leírása •A sejtek bemeneteinek vizsgálata – immunfestéssel validálva a retrográd tracer beadási helyét •A peptidet kifejező sejt co-transzmitterének vizsgálata dupla festéssel (klasszikus / fő transzmitterek, és más neuropeptidek) 	
Példa TIP39 rostok eloszlására	173
TIP39 rostok eloszlására az agyban	174
LIMBIKUS TERÜLETEK: medial prefrontal cortex, lateral septum, bed nucleus of the stria terminalis, amygdala, paraventricular thalamic nucleus	
ENDOCRIN ÉS AUTONOM KÖZPONTOK: medial preoptic area, paraventricular and periventricular hypothalamic	
Nuclei, arcuate nucleus, dorsomedial hypothalamic nucleus, periaqueductal gray, lateral parabrachial nucleus	
AUDITOROS AGYTERÜLETEK: ectorhinal cortex, medial geniculate body, inferior colliculus, nuclei of the lateral lemniscus, trapezoid body, periolivary region	
TIP39 idegvégződés CRH sejteket vesznek körül a paraventriculáris magban	175

TIP39 CRH felszabadulást vált ki hypothalamikus szövetkultúrából	176
Klasszikus neurotransmitterek a TIP39 neuronokban	178
A PTH2 receptort tartalmazó neuronok glutamátergek	179
VGluPTH2 receptor + Vesicular Glu transporter 2 PTH2 receptor + Glutamic Acid Decarboxylase	
A TIP39 általi neuromoduláció modellje	180
3.2. PÁLYAKÖVETÉS	181
Axonális transzport	182
Vezikula transzport	183
A retrográd transzport kísérletes felhasználása az agy egy adott területére vetülő neuronok meghatározása céljából	184
A thalamus PIL-jének neuronjai vetülnek a hypothalamus preoptikus területére: egy anterográd tracer-es vizsgálat	185
Az MPL neuronális bemenetei - retrográd nyomjelzős kísérlet cholera toxin b subunit (CTB) injekció	186
Az MPL neuronális bemenetei - retrográd nyomjelzős kísérlet CTB jelölt sejtek a hypothalamusban és a colliculus inferiorban	187
CTB beadási helyek az mpl-ben és környékén	188
Retrográd nyomjelző anyag injekciója az ILL-be – az MPL bemenetének kontrollja	189
CTB sejtek a cochleáris magban nincs jelölődés a hallókéregben	
A hallókéreg az MPL-be való vetülete	190
- anterográd nyomjelző anyaggal biotinilált dextranszamin (BDA) injekció után BDA jelölt rostok az MPL területén	
3.3. AGYI mRNS MENNYISÉGÉNEK MÉRÉSE	191
3.3.1. Northern blot analízis	192
Kivitelezés:	

•RNS izolálás (fenol/kloroform vagy szilárd fázisú extrakció)	
•Denaturáló gélen való futtatás után az RNS átvitele nylon membránra.	
•Jelzett (pl. radioaktív), a vizsgált RNS-re specifikus antisense probe-al való hibridizáció.	
•Autoradiográfiás vagy egyéb detektálás és denzitometriás analízis.	
Előnye:	
•Meghatározható az RNS körülbelüli molekulatömege.	
•Alternatív splicing kimutatható.	
Hátránya:	
•Nem szenzitív, azaz kis mennyiségben kifejeződő RNS nem kimutatható.	
•Szűk a mérési tartománya.	
Northern blot analízis elve	193
Példa RNS denaturáló gélelektroforézisére	194
Orexin mRNS eloszlása northern blot hibridizációs analízissel	195
Orexin mRNS mennyisége agyban az egyedfejlődés során - northern blot	196
3.3.2. RT-PCR	197
•RNS izolálás	
•DNS eltávolítása DNáz-zal	
•RNS átírása cDNS-sé reverz transzkripcióval	
•RNS eltávolítása RNáz-zal	
•cDNS felhasználása templátként PCR reakcióban, génspecifikus primerekkel	
mRNS eloszlásának vizsgálata – RT-PCR	198
A TIP39 szöveti eloszlása - RT-PCR	199
Valós idejű PCR kvantitatív kiértékelése	200
• A PCR reakcióban keletkező DNS mennyiségét fluoreszcencia méréssel követjük	
• Bevezetünk egy küszöbértéket (szaggatott vonal a 0.01-es fluoreszcencia értéknél). Az ehhez tartozó ciklusszámot nevezzük az adott PCR reakció küszöb-ciklusszám értékének (CT).	
• Elkészítünk egy standard hígítási sor alapján a CT-log c kalibrációs görbét, és ebből számoljuk a minta koncentrációját	
Micropunch technika	201
TIP39 mRNS szintek nemtől és kortól való függése	202
3.4. AGY mRNS ELOSZLÁSÁNAK VIZSGÁLATA IN SITU HIBRIDIZÁCIÓS HISZTOKÉMIA (ISHH)	203

Az ISHH összehasonlítása a fluoreszcens in situ hibridizációval (FISH)	204
<ul style="list-style-type: none"> •RNS és nem DNS vizsgálata •Tipikusan radioaktív vagy kromogén jel, nem pedig fluoreszcens szignál <p>A FISH felhasználási lehetőségei:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Kromoszomális rendellenességek kimutatása •Géntérképezés, genetikai betegségek diagnózisa •A kromatin organizációjának és struktúrájának tanulmányozása 	
Az ISHH felhasználási lehetőségei	205
<ul style="list-style-type: none"> •Az RNS helyének a meghatározása a szövetben •Messenger RNS eloszlásának vizsgálatával megcélozható egy gén expressziós mintázatának leírása •Vizsgálhatóak dupla jelöléssel az illető gént kifejező sejtek ismert markerei •Tanulmányozhatóak az expresszió mértékének változásai meghatározott sejtípusokban 	
Az in situ hibridizáció elve	206
Modellrendszerek az ISHH felhasználásának bemutatására TIP39 és amylin anyai neuropeptidok	207
Tip39 neuronok a posterior thalamus subparafasciculáris területén	208
ISHH összehasonlítása microdiszekciót követő rt-pcr analízissel TIP39 - valós idejű RT-PCR micropunch technika	209
ISHH összehasonlítása immunfestéssel – TIP39 subparafascicular area medial paralemniscal nucleus	210
ISHH kivitelezése	211
<ul style="list-style-type: none"> •A vizsgálandó génre specifikus DNS próba előállítás •Jelzett (pl. radioaktív) antisense RNS próba készítése •Szövet speciális előkészítése •Hibridizáció a jelölt RNS próbával •A nem-specifikusan kötődött RNS próba lemosása •Autoradiográfias analízis 	
DNS próba elkészítése 1. Hibridizációs próbák tervezése TIP39 in situ hibridizációjához	212
<ul style="list-style-type: none"> •Két, nem átfedő próba és egy maximális hosszúságú próba 	
Jelölt hibridizációs próba előállítása in vitro transzkripcióval	213
<ul style="list-style-type: none"> •Általában RNS próbát használunk (és nem DNS-t) in situ hibridizációs hisztokémiához. •A jelzett RNS próbát a DNS próbáról in vitro transzkripcióval állítjuk elő jelölt UTP (pl. 35S-UTP) segítségével. Ehhez 	

általában a T7 vagy T3 (Sp6) bakteriofág RNS polimerázát használjuk.

- A DNS próba (templát) kell, hogy tartalmazza a T7 vagy T3 (Sp6) RNS polimeráz promoter szekvenciáit, hogy el tudjon indulni a transzkriptáz (DNS függő RNS polimeráz) enzim.

DNS próba elkészítése 2.

214

T7 / T3 (SP6) promoter próbába építése

- A próbának kiválasztott PCR terméket plazmidba transzformáljuk.
- Megfelelő plazmidot választva (lásd pl. a PCRII-TOPO plazmid az ábrán), az eleve tartalmaz T7 és T3 (Sp6) promotorszekvenciát.

Így maga a plazmid használható DNS próbának (templátnak).

DNS próba elkészítése 3.

215

T7 / T3 promoter próbába építése PCR-rel

Elkerülhetjük a plazmidból ráakadó felesleges darabokat, ha a plazmidot egy olyan PCR reakcióban használjuk templátnak, ahol a primer az eredeti primerszekvenciánk kiegészítve a T7 / T3 szekvenciákkal. Ekkor ezen PCR reakció terméke lesz a DNS próba, amire a primer vitte fel a T7 / T3 szekvenciákat.

ISHH kivitelezése

216

- Fixálás nélkül, frissen kivett szövet
- Fagyasztás és metszés kriosztáttal
- Fixálás paraformaldehidben
- Acetilálás a nem-specifikus RNS kötődés csökkentése és szöveti RNáz aktivitás eliminálása céljából
- Zsírtalanítás felszálló alkohol soron és szárítás

Szövet előkészítése

217

- Hibridizációs elegyet készítünk, ami tartalmazza a következőket: radioaktív RNS próba, formamid, dextranszulfát, nukleinsav keverék (lazac spermium DNS, élesztő tRNS és total RNS), Denhardt oldat (Ficoll, polivinil pirrolidin, bovine serum albumin), nátrium dodecilszulfát, dithiothreitol, nátrium-tioszulfát, EDTA és TRIS puffer.
- A hibridizációs eleggyel lefedjük a metszeteket tartalmazó tárgylemezeket.
- Nedveskamrában inkubálunk 50-60°C-on egy éjszakát.

Hibridizáció

218

- Sokszoros öblítés pufferban.
- Inkubálás RNáz A-ban, hogy elbontsuk az egyszálú (nem hibridizálódott RNS próbát).
- Mosás egyre csökkenő koncentrációjú pufferben, ami egyre jobban kedvez a gyengén kötődött RNS eltávolításának.
- Inkubálás 60-70°C-on alacsony koncentrációjú pufferban.
- Metszetek víztelenítése felszálló alkohol soron, majd szárítás.

Nem specifikusan kötődött jelzett próba kimosása	219
<ul style="list-style-type: none"> •Metszeteket a 35S bomlásának energiájára érzékeny filmhez (vagy foszfo-imager lemezhez) nyomjuk 3-5 napra. •A film előhívása után azon kis nagyításban látszik hol van a metszeten RNS. •A filmen denzitometriás analízist végezhetünk, így mérhető az adott területen expresszáldó RNS összmenyisége. 	
Radioaktív jel előhívása 1. Film	220
Az orexin mRNS film autoradiográfiás képe	221
Radioaktív jel előhívása 2. Emulzió	222
<ul style="list-style-type: none"> •A metszeteket a 35S bomlásának energiájára érzékeny autoradiográfiás emulzióba mártjuk, szárítjuk, és 1-8 hétig tároljuk. •A tárgylemezeket előhívjuk és megszáritjuk. •Háttérfestést végzünk (pl. Giemsa festékkel), és lefedjük a tárgylemezeket. •Lekaparjuk a tárgylemezek hátoldaláról az emulziót és mikroszkóppal kiértékeljük a metszeteket. 	
A TGFbeta3 mRNS jelölődés specificitása: nincs jelölődés sense kontroll próbával	223
A TGFbeta3 mRNS két nem átfedő próbával kapott eloszlásának összehasonlítása a thalamusban	224
<ul style="list-style-type: none"> •Az RNS helyének a meghatározása a szövetben •Messenger RNS eloszlásának vizsgálatával megcélozható egy gén expressziós mintázatának leírása •Tanulmányozható az expresszió mértékének változása •Vizsgálhatóak dupla jelöléssel az illető gént kifejező sejtek ismert markerei 	
Az ISHH felhasználási lehetőségei 2.	225
Messenger RNS eloszlásának vizsgálatával megcélozható egy gén expressziós mintázatának leírása	
Példák LTBP-3 mRNS eloszlására: thalamus és alsó agytörzs	226
A TGFbeták és kötőfehérjéik eloszlásának összehasonlítása	227
Az ISHH felhasználási lehetőségei 3.	228
Tanulmányozható az expresszió mértékének változása	
Emulziós autoradiográfiás metszetek kvantitatív kiértékelése 1.	229

- kis nagyítású fényképen sötét látótérben denzitometriás analízist végzünk.
- ez arányos az egy területen levő összes RNS mennyiségével.

Emulziós autoradiográfiás metszetek kvantitatív kiértékelése 2.	230
- Nagy nagyítású képen megszámoljuk az egy sejt felett levő szemcsék átlagos számát. Ez arányos a vizsgált gén egy sejtben levő mRNS-ének a mennyiségével.	
Kvantálás szemcseszám alapján 1.	231
Amylin mRNS expresszió anyapatkányok preoptikus területén	
Kvantálás szemcseszám alapján 2.	232
Amylin mRNS szintek változása anyapatkányokban	
Kvantálás szemcseszám alapján 3.	233
Amylin mRNS szintek változása anyapatkányokban	
Amylin mRNS-t kifejező sejtek száma amylin mRNS mennyisége az amylint tartalmazó sejtekben	
Kvantálás ISHH-t követően rt-pcr-ral 1.	234
TIP39 mRNS indukciója anyapatkányokban	
kontroll nőstény + laktáló anya kölykétől elzárt anya	
Kvantálás ISHH-t követően rt-pcr-ral 2.	235
TIP39 mRNS indukciója anyapatkányokban a posterior thalamusban – RT-PCR	
Az SIHH felhasználási lehetőségei	236
•vizsgálhatóak dupla jelöléssel az illető gént kifejező sejtek ismert markerei	
Dupla in situ hibridizációs hisztokémia	237
hibridizáció radioaktív és nem radioaktív rns próba keverékével pl. az ismert és nagy mennyiségben jelen levő markert nem-radioaktív próbával, míg a vizsgált gént radioaktivitással jelölt próbával tesszük láthatóvá	
Nem-radioaktív ISHH: RNS próba készítése reporter csoportokkal	238
LTBP-2 mRNS expresszió a laterális hypothalamusban	239
Orexin mRNS a laterális hypothalamuszban	240
LTBP-2 és orexin együttes expressziójának vizsgálata dupla ISHH technikával	241
LTBP-2 és MCH együttes expressziójának vizsgálata dupla ISHH technikával	242
ISHH és immunfestés kombinációja	243
Nehézségek:	

1. az immunfestés alatt lebomolhat a szövetben lévő mRNS	
2. az in situ hibridizációhoz szükséges reagensek eltávolíthatják az antitesteket, és károsíthatják az epitópot.	
Kompromisszumos megoldásként az ISHH -t végezzük el először az emulzióba mártásig. Ezen a ponton hajtjuk végre az immunfestést, majd fejezzük be az ISHH -t.	
TGFbeta indukció MCAO hatására	244
A TGFbeta2 mRNS expresszáló sejtek típusának azonosítása	245
3.5. A NEUROPEPTIDEK VIZSGÁLÓ MÓDSZEREI	246
Neuropeptidok felfedezése 1. – Substance P	247
•von Euler és Gaddum, 1931 – hatás felfedezése	
•Bengt Pernow, 1953 – agyi eloszlás	
•Susan Leeman, 1971 – szekvenálás	
•1987-re 3 féle receptor farmakológiai elkülönítése	
•Nakanishi, 1987 – receptor klónozása	
Neuropeptidok felfedezése 2. – Hypocretin	248
•James Sutcliffe, 1998	
•Csak hypothalamusban kifejeződő mRNS azonosítása (directional tag PCR subtraction)	
•A hypothalamusban expresszálódó peptid kémiai szintézise	
•A peptid neuroaktív hatásának bizonyítása	
Szilárd fázisu peptidszintézis	249
Aminosavakat összeöntve azok többféle terméket adva reagálhatnak. Például GLY és ALA esetén: GLY-ALA, GLY-GLY, ALA-GLY, ALA-ALA	
Szintetizált peptid rendelése	250
Peptid módosítási lehetőségek: N-terminális acetiláció és C-terminális amidáció ingyenesen kérhető.	
Neuropeptidok felfedezése 2. – Hypocretin	251
•A peptid neuroaktív hatásának bizonyítása	
Hypocretin hatása hypothalamikus sejtek aktivitására	252
Neuropeptidok felfedezése 3.	253
•Reverz farmakológia: ligand azonosítás ismert receptor alapján	
•Orphan (árva) receptor kifejezése sejtvonalban	
•Részlegesen tisztított szöveti homogenizátumok hatásának tesztelése a receptort tartalmazó sejtvonalon	

- orexin: Masushi Yanagisawa és mtsai, 1998
- TIP39: Ted Usdin és mtsai, 1999

Neuropeptidek tisztítása	254
•Szövet (pl. kétszáz patkányagy, 20 szarvasmarha hypothalamus) homogenizálása savas acetonban	
•Felülúszó többszörös extrakciója éterrel	
•Többszörös, különböző elven működő kromatográfiás lépések (detektor: UV, 210 nm) –gélszűrés	
–fordított fázisú kromatográfia	
–ioncserélő kromatográfia	
•Homogenitás ellenőrzése és molekulatömeg meghatározása tömegspektrométerrel	
Oszlopkromatográfia	255
Peptid tisztításához: gradiens rendszer, hűtés, előtétoszlop, UV detektor 210 vagy 260 nm-en, frakciókollektor	
Orexin tisztításának kromatográfiás lépései	256
Frakció tisztaságának ellenőrzése és a peptid molekulatömegének meghatározása	257
Peptid szekvenálása – Edman lebontás	258
Tisztított peptid szerkezetének meghatározása	259
•Adatbázisok alapján – fehérje és nukleinsav adatbázisok	
•Másodlagos módosítások vizsgálata	
•Összehasonlító vizsgálatok – pl. diszulfid hidak helyzetének azonosítása	
•A peptidet kódoló gén és mRNS vizsgálata	
A TIP39 mRNS-e	260
TIP39 filogenetikai analízise	261
TIP39 farmakológiai analízise	262
Orexin farmakológiai analízis	263
Szerkezeti kémiai vizsgálatok	264
A TIP39 és a PTH térszerkezetének meghatározása	
Receptorhoz való kötődésének pontos módja:	
farmakológiai vizsgálatok módosított peptidekkel és receptorokkal	
Peptid receptor antagonisták fejlesztése	265
HYWH-TIP39 mint PTH2 receptor antagonista vizsgálata	266

Nem-peptid PTH2 receptor antagonistista fejlesztése	267
<ul style="list-style-type: none"> • High-throughput screening, 80000 vegyület • PTH2 receptort kifejező sejtvonalban automatizált Ca-ion mérés • Hatékony, de nem-szelektív vegyületek azonosítása 	
Szelektív léziós és aktivációs módszerek a peptidkutatásban	268
<ul style="list-style-type: none"> •Lokális génexpressziós beavatkozások virális géntranszferrel •Knock-out egerek vizsgálata •siRNS-sel történő knock-down rendszerek •Fénnyel indukálható lokális beavatkozások •Szelektív toxinok használata 	
Vírusfertőzött sejtek által kifejezett PTH2 receptor antagonistista hatása a plazma prolaktin koncentrációra anyapatkányokban	269
A szoptatás által indukált prolaktin felszabadulás anatómiai útvonala	270
Szelektív léziós és aktivációs módszerek a peptidkutatásban	271
<ul style="list-style-type: none"> •Knock-out egerek vizsgálata 	
TIP39 KO és vad típusú anyák által felnevelt vad típusú kölykök súlyának gyarapodása	272
Orexin knock-out egér narkolepsziás tünetei	273
Szelektív léziós és aktivációs módszerek a peptidkutatásban	274
<ul style="list-style-type: none"> •siRNS-sel történő knock-down rendszerek 	
Orexin siRNS laterális hypothalamikus injekciójának hatása az orexin szintre	275
A laterális hypothalamikus orexin szint siRNS-sel való csökkentésének hatása a REM alvásra	276
Szelektív léziós és aktivációs módszerek a peptidkutatásban	277
<ul style="list-style-type: none"> •siRNS-sel történő knock-down rendszerek 	
Alvás (orexin sejtek optogenetikai serkentéssel történő) fragmentálásának hatása a tanulásra	278
Szelektív léziós és aktivációs módszerek a peptidkutatásban	279
<ul style="list-style-type: none"> •Szelektív toxinok használata 	
A neurokinin 1 receptor immunoreaktivitásában SP-SAP hatására bekövetkező csökkenés	280

Khasabov S G et al. J. Neurosci. 22:9086-9098

**Az SP-SAP előkezelés gátolja a capsaicin hatására bekövetkező aktivitásfokozódást 281
a gerincvelő NK-1 receptor tartalmú sejtjeiben**

**Az SP-SAP előkezelés kivédi a kapszaicin-okozta mechanikai és hőingerre 282
létrejövő szenzitizálódást**

4. NEUROPEPTIDEK NEUROKÉMIAJA ÉS SZEREPE AZ IDEGRENSZER MŰKÖDÉSÉBEN	283
A neuropeptidok definíciója / jellemzői	284
<ul style="list-style-type: none"> •3-50 aminosavból álló peptidek •Prepropeptidként szintetizálódnak, és processzálódnak •Szabályozott vezikuláris szekrécióval ürülnek •Neurotranszmitter / neuromodulátor funkcióval rendelkező bioaktív molekulák •Axonokban szállíthatódnak, anterográd irányba történő vezikuláris transzporttal •Nagy affinitású sejtmembrán receptorokhoz kötődnek 	
Neuropeptidok szintézise	285
Glutation szintézis	286
N-acetyl-aspartyl-glutamate	287
N-acetyl-aspartyl-glutamate hatásai	288
Szabályozott és folyamatos szekréció	289
A neuropeptidok definíciója / jellemzői	284
<ul style="list-style-type: none"> •Neurotranszmitter / neuromodulátor funkcióval rendelkező bioaktív molekulák •Axonokban szállíthatódnak, anterográd irányba történő vezikuláris transzporttal 	
Neuropeptidok csoportosítása	291
Neuropeptidok családjai	292
Szignálpeptidok élesztőben: alfa-mating faktorok	300
<ul style="list-style-type: none"> • 12 ill. 13 aa-ból álló a ill. alfa mating faktor • Élesztő ivaros szaporodását segíti elő, haploid sejtek temelik • Egy haploid sejt vagy az egyiket, vagy a másikat termeli, és kibocsátja • Feromonként írható le, de a neuropeptidok neurokémiai modellje • Neuropeptidokhoz hasonlóan processzálódik, GPCR receptoraik vannak • Hatásaik: <ul style="list-style-type: none"> . szomszéd haploid sejtek G1 fázisban leállnak . Körte alakú lesz a sejttest egy keletkező nyúlvány miatt . Enzimatikus felkészülés a fúzióra 	
Neuropeptidok Caenorhabditis elegans-ban	301
<ul style="list-style-type: none"> • 113 neuropeptid gén kódol több, mint 250-féle neuropeptidet • 40 gén kódol inzulin-szerű peptideket • 31 gén kódol FMRFamide-szerű peptideket 	

- 42 gén kódol nem-inzulin, és nem-FMRFamide-szerű peptideket
- Az aktív peptidek prekursor fehérjékből poszttranszlációs módosítással keletkeznek
- A neuropeptidok elsősorban az idegrendszerben fejeződnek ki, mind érző, mind motoros neuronokban, mind pedig interneuronokban
- Néhány neuropeptid nem-idegszövetben is kifejeződik
- Knock-out állatokban defektes lehet a lokomóció, az alakváltozás, a peteterakás, az etanol válasz, és szociális viselkedések

Neuropeptidok törzsfajlásának elve a Ghrh-peptidcsaládon bemutatva	302
Neuropeptidok génszerkezete – példa: POMC	303
Alternatív splicing – preprotachikinin A	304
Neuropeptidok poszttranszlációs módosításai	305
Neuropeptidok transzlációja	306
Prepropeptidok jellemző felépítése	307
Propeptidok hasítása - endopeptidázok	308
Prohormone convertases	309
A pomc termékei a hipofízis elülső és középső lebenyében, valamint az agyban (pl n. Arcuatus)	310
A pomc hasításának sorrendje	311
További szövetfüggően processzált neuropeptid prekursorok	312
Preproenkefalin 15-35 aa peptidek a mellékvesében, met- és leu-enkefalin pentapeptidok a hypothalamusban Preprosomatostatin Som-28 a bélben és a pancreasban, Som-14 a hypothalamusban Preprocholecystokinin kb. 30 aa peptidek a bélben, kisebb peptidek az agyban	
Az NPY processzálása – példa amidálásra	313
Az amidálás reakciómechanizmusa	314
PHM: peptidylglycin-a-hydroxylating mono-oxygenase; PAL: peptidyl-a-hydroxyglycin-a-amidating lyase	

Neuropeptidok posttranszlációs módosításai	315
Pyroglutamate szintézis	316
Glikoprotein hormonok	317
Thyroid-stimulating hormone	
Follicle-stimulating hormone	
Luteinizing hormone	
Chorionic gonadotropin	
- Két alegység – dimer	
- Alpha alegység közös	
- N- és O-glikoziláció	
- Glikolizáció kell a működéshez	
Szulfatálás és foszforilálás	318
•Viszonylag kevés számú peptid esetén	
•Irreverzibilis, dinamikus szabályozás nem ismert	
•Az érintett peptidok hatásához lehet szükséges, esetleg féléletidejüket hosszabíthatja	
•Foszforilálódó peptidok: ACTH, gastrin, opioid peptidok, PTH, GH, PRL, ANP	
•Szulfatálás enzime:	
tyrosilprotein sulphotransferase 1, 2, melyek a Golgi készülék integráns membránproteinjei	
szulfatálódó peptidok: enkephalin, CCK, gastrin	
Gastrin és cholecystokinin (CCK)	319
- Azonos C-terminális	
- Gastrin antrum G sejtjeiből ürül táplálék hatására, H ⁺ szekréciót okoz	
- CCK a bélből ürül táplálék hatására, emésztőenzimek bélbe kerülését okozza	
- CCK szulfatálás kell a hatáshoz	
- gastrin szulfatálás csak stabilizál	
- CCKA receptor: gastrin és CCK	
- CCKB receptor: csak CCK	
Neuropeptidok axonális transzportja	320
Neuropeptidok felszabadulása	321
Neuropeptidok felszabadulása 2.	322
A felszabadulás mértéke PKCε függő	
Neuropeptid vezikulák (Idcv) mobilizálása	323
Peptidok ingerület hatására történő felszabadulása	324
Neuropeptideket tartalmazó vezikulák mobilizálásának mechanizmusa	325

Peptidek együttes tárolódása – példa	326
Peptidek együttes tárolódása	327
Peptidek hatásai a neurotranszmisszióra	328
G-protein csatolt receptorok (GPCR-s)	329
GPCR családok	330
A-típusú GPCR -ek homológia viszonyai	331
B-típusú GPCR -ek alcsaládjai	332
Receptor activity modifying proteins	333
CGRP peptidcsalád receptorai	334
AM: adrenomedullin; AMY: amylin; CT: calcitonin; CGRP: calcitonin gene-related peptide; CL receptor: calcitonin receptor-like receptor	
Receptor guanilát ciklázok	335
Atrial natriuretic peptide gén	336
ANP csökkenti a vértérfogatot	337
Natriuretic peptidek	338
Natriuretic peptid receptorok	339
Guanilát-ciklázok	340
Az ANP eloszlása az agyban	341
Az ANP gátolja a vízfelvételt	342
Inzulin receptor szignál transzdukciója	343
A prolaktin receptor szignáltranszdukciója	344
Citokin és citokin-szerű receptorok	345
RF-peptidek ionotrop receptorai	346
Fmrfamide hatása h⁺-receptor ioncsatornákra	347

Neuropeptidok inaktivációja	348
Proteolitikus degradáció az extracelluláris térben	
A résztvevő peptidázok integráns membránfehérjék szférikus okokból fehérjéket nem hasítanak	
Peptidázcsaládok:	
Neprilysin-szerű endopeptidázok (Zn-metallopeptidázok)	
hasítás hidrofób aminosavak N-terminális oldalán	
enkephalinase (neutral endopeptidase 24.11), DINE	
(damage-induced neuronal endopeptidase), endothelin- converting enzymes 1, 2	
szubsztrátok: opiátok, CGRP, tachykininek, szomatosztatin	
Dipeptidyl peptidase III és IV-szerű peptidázok (szerin proteázok)	
dipeptid hasítás az N terminálisról	
szubsztrátok: glucagon-like peptides, angiotensine II	
Angiotensin-converting enzymes-ACE (Zn-metallopeptidázok)	
dipeptid hasítás a C terminálisról	
szubsztrátok: enkephalin, SP, LH-RH, CCK-8	
Amino-peptidázok (metallo-exopeptidázok)	
amino-peptidase A, P, puromycin-sensitive amino-peptidase	
Neuropeptidok degradációja endoszómákban	349
Peptidek elektrofiziológiai hatásai	350
1. LHRH kiváltotta epsp	
2. Oxitocin hatása a unit aktivitásra	351
3. TRH hatása NTS sejtek aktivitására	352

5. NÖVEKEDÉSI FAKTOROK ÉS RECEPTORAIK A KÖZPONTI IDEGRENSZERBEN	353
Növekedési faktorok definíciója / jellemzői	354
<ul style="list-style-type: none"> •50-200 aminosavból álló, viszonylag kis fehérjék •Prepropeptidként szintetizálódnak, és processzálódnak, általában még intracellulárisan dimerekké alakulnak •Konstitutív vagy szabályozott vezikuláris szekrécióval ürülnek, axonokban szállíthatódnak, anterográd és retrográd irányba történő vezikuláris transzporttal •Bioaktív molekulák, nagy affinitású, dimer, egy transzmembrán domén sejtmembrán receptorokhoz kötődnek, melyek általában receptor tirozin kinázok •Funkció: időben lassú, de a sejtek egész létére jelentős hatások 	
A növekedési faktorok általános funkciói	355
Sejt túlélése	
Osztódás	
Differenciálódás	
Sejthalál	
Sejt alak, migráció szabályozása,	
Nyúlvány- és szinapszis képződésének, fennmaradásának szabályozása	
Az idegrendszer működésében szerepet játszó jelentősebb növekedési faktorok	356
A legtöbb növekedési faktor receptora: receptor tirozin kináz	357
EGFR: epidermal GF receptor	
PDGFR: platelet-derived GFR	
VEGFR: vascular endothelial GFR	
FGFR: fibroblast GF receptor	
NGFR: nerve growth factor R	
HGFR: hepatocyte GF receptor	
EPHR: ephrin receptor	
RYK: receptor-like tyrosine kinase	
DDR: discoidin domain receptor	
RET: „rearranged during transfection”, a proto-oncogene tyrosine kinase	
LTK: leukocyte receptor tyrosine kinase	
ROR: receptor tyrosine kinase-like orphan receptor	
MUSK: muscle-specific kinase	
Példa más enzimreceptorra: receptor guanilát-ciklázok	358

Receptor tirozin kinázok ligandumkötése	359
Tirozin foszforiláció	360
A receptor tirozin kinázok autofoszforiláció hatására szignálfehérjéket kötnek, melyek aktiválódnak, és további szignáltranszdukciót eredményeznek	361
Foszforilált RTK-hoz kapcsolódó szignálfehérjék fő típusai	362
Src: „sarcoma”; SH1: TK activity	
PLC-gamma: phospholipase C gamma	
PI-3-kinase: phosphoinositol-3 kinase	
SHP-2: SH2 domain-containing tyrosine-specific protein phosphatase	
Grb2: growth factor receptor-bound protein 2	
SHC: Src homology 2 domain-containing adaptor protein	
IRS-1: insulin receptor substrate 1	
Adaptor fehérje kinázok családjai és doménszerkezete	363
Adaptor fehérjékben levő domének felismerő szekvenciái és affinitásaik	364
Az Src adaptor fehérje család aktiválódásának mechanizmusa	365
Egy Src adapter családba tartozó fehérje szerkezete (inaktív állapotban)	366
Nobel díj az Src, az első humán onkogén felfedezéséért és jellemzéséért 1989-ben	367
Michael J. Bishop:	
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/32/Nci-vol-8172-300_j_michael_bishop.jpg	
Harold E. Varmus	
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5a/HEVarmus.jpg	
Adaptor fehérjékhez kapcsolódó effektorok: a Ras (rat sarcoma) kis g-proteineket sokféle receptor tirozin kináz tudja aktiválni	368
A Ras aktiválja a map kinase (mitogen activated protein kinase) útvonalat	369
A receptor tirozin kinázok inaktiválódása	370
1. receptor mediált endocitózis	
2. a foszforilált tirozin defoszforilálását végző foszfatázok	371
Receptor tirozin foszfatázok	372
Foszforilált RTK-hoz kapcsolódó szignálfehérjék fő típusai	373
A phospholipase c gamma enzimaktivitás eredménye	374

A pi-3 kinase-akt (protein kinase b) útvonal	375
Akt: Ak nevű egértörzs, amire thymus lymphoma volt jellemző	
Az aktivált Akt elősegíti a sejt túlélését a Bad inaktiválásával	376
Az aktivált Akt elősegíti a sejt növekedését a Tor aktiválásával	377
Példák receptor foszforilációra és a foszforilációs helyekhez történő adapter fehérje kötődésre	378
Mutagenesis kísérletek elve a szignál transzdukciós utak azonosítására	379
Inzulin receptor szignál transzdukciója	380
Különböző receptorok kölcsönhatásának 2 lehetséges mechanizmusa	381
RTK-k kölcsönhatásai g-protein csatolt receptorokkal	382
Növekedési faktorok csoportjai: a transzformáló növekedési faktor beta szupercsalád	383
Szerin-treonin kináz receptorokkal rendelkező növekedési faktorok	384
a transzformáló növekedési faktorok családja:	
• Transforming growth factor beta 1-5	
• Bone morphogenic proteins	
• Activins, inhibins	
• anti-Mullerian hormone	
• decapentaplegic protein Drosophilában	
• Vgl protein in Xenopusban	
Nagy látens tgf-β komplex (LLC)	385
TGF-β fehérjék aktiválódása és hatásaik	386
TGF -β fehérjék szignál transzdukciója	387
TGF beta-2 expresszió az agyban	388
A TGF beta szupercsaládba tartozó növekedési faktorok receptorai és szignál transzdukciós fehérjéi: interakciós lehetőségek	389

6. AZ IDEGRENSZER FEJLŐDÉSTANA	390
Embryopajzs rajza az idegrendszer kifejlődésének kezdete előtt (14.-15. nap)	391
Az idegrendszer kialakulása (neuruláció)	392
Első lépések: a velőlemez és velőcső kialakulása	
A velőcső kialakulását az alatta fekvő gerinchúr indukálja	393
A velőcső kialakulásának molekuláris szintű szabályozása: elköteleződés epidermisz, illetve neuroepithel sejt irányába	394
WNT: Wingless + INTegration	
FRZ: frizzled, a 7TM receptor	
BMP: bone morphogenic protein	
FGF: fibroblast growth factor	
A velőcső dorsoventrális differenciációja	395
A hedgehog szignál transzdukciós útvonal	396
HH: Hedgehog	
PTC: Patched	
IHOG: Interference hedgehog	
BOI: Brother of interference hedgehog	
SMO: Smoothened	
CiA (Gli): Cubitus interruptus A	
Hatásmechanizmus: A Hedgehog ligand hiányában a Patched konstitutívan gátolja a 7TM domén Smoothened receptort. Ez a gátlás szűnik meg, amikor az Shh kapcsolódik a Patched-hez, így keletkezni tud a Cubitus interruptus A transzkripciós faktor.	
Nobel díj a sonic hedgehog felfedezéséért és jellemzéséért 1995-ben	397
Edward B. Lewis Christiane Nüsslein-Volhard Eric F. Wieschaus	
A velőcső kialakulásával (záródás vége: 25. nap) és kezdeti differenciálódásával egy időben zajló események	398
Az agyhólyagok kialakulása és fejlődése	399
Isthmus Organizátor	400
•Néhány sejtsorból álló központ a Mes- és a Metencephalon határán	
•Megjelenése egerben a 7.5dpc (kopulációt követő nap)	
•Otx2 (Orthodenticle) és Gbx2 (Gastrulation Brain Homeobox) éles határán	
•Expresszált génjei: Wnt1 (Wingless), Fgf8, En1 (Engrailed), Pax2,5,8 (Paired box)	
•Középagy, és szomszédos területei, valamint a kisagy kialakítása	

Fgf8 szerepe a metencephalikus struktúrák kialakításában	401
Rhombomérák és kapcsolatuk az agyidegekkel	402
A hemispheriumhólyagok és a plexus choroideus kialakulása	403
Tela choroidea: az ependymasejt réteg és a pia mater lemezének összefekvése	
A központi idegrendszer sejtjeinek kialakulása	404
A velőcső falát alkotó neuroepithel sejtek osztódása	405
A velőcső falában aszimmetrikus osztódással neuronális és gliális előalakok (prekurzorok) is keletkeznek	406
Az elsődleges germinatív zónából származó idegsejt-előalakok a radiális glia nyúlványok mentén vándorolnak meghatározott távolságra	
A szubventrikuláris zóna mint másodlagos germinatív réteg	407
A neuronok és gliasejtek egyenletes eloszlásának biztosítása: laterális gátlás	408
A Delta fehérjének, és receptorának a Notch szerepe az agyi sejtek differenciálódásában	409
A Delta receptor (Notch) szignál transzdukciós útvonala	410
A gliasejtek további differenciálódását növekedési faktorok szabályozzák	411
Egy adott kortikális területen levő sejtek eredete	412
A kéregben egymás mellett levő sejtek többsége azonos őssejtből származik Az interneuronok egy része később, a szubventrikuláris zónában keletkezik, és vándorol a végleges kérgi pozíciójába	
Sejtosztódás a központi idegrendszerben az egyedfejlődés különböző stádiumaiban	413
A radiális glián alapuló fejlődési elv minden réteges idegrendszeri területre érvényes	414
Felnőttkori neurogén zónák, megmaradó idegi őssejtek	415
Embrionális és felnőttkori sejt-vándorlás összehasonlítása	416
A perifériás idegrendszer kifejlődése	417
A dúcléc eredetű őssejtek differenciálódása – a perifériás idegrendszer kialakulása	418

Növekedési faktorok szerepe a dúcléc eredetű őssejtek differenciálódásában	419
Növekedési faktorok szerepe a szimpatoadrenális prekursor sejtek differenciálódásában	420
A velőlemez elülső részét körülvevő placodcsík és annak származékai	421
Neuronok nyúlványainak a növekedése	422
Neuronális nyúlványok növekedése sejtenyészetben, in vitro körülmények között	423
A növekedési kúp szerkezete és a növekedés irányának meghatározása	424
Növekedési kúp számára a legjobb letapadási felület más nyúlvány felszíne: a nyúlványok kötegeket képeznek	425
Ngf hatása ganglionsejtek méretére, számára, és a nyúlványaikra	426
Nobel díj a nerve growth factor felfedezéséért 1986-ban	428
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/92/Rita_Levi_Montalcini.jpg Rita Levi-Montalcini 1909-2012	
Az NGF hatásának retrográd mechanizmusa	429
Neurotrofinok és receptoraik	430
TrkA receptor NGF hatására bekövetkező aktiválódásának szignál transzdukciós útvonalai	431
SNT: suc-associated neurotrophic factor-induced tyrosine-phosphorylated target Rsk: pp90 ribosomal S6 kinase; Sos: 'son of sevenless'	
Ngf, nt-3, valamint a receptoraik hiánya által okozott változások ganglionokban	432
Neurotrofinok és receptoraik eloszlása az agyban	433
Neurotrofinok és célsejtjeik	434
Retrográdan ható növekedési faktorok a központi idegrendszerben	435
Növekedési faktorok szerepe a gliasejtek kialakulásában	436
Növekedési faktorok szerepe a Schwann sejtek kialakulásában	437
Axonok hatása Schwann sejtek fejlődésére	438

Növekedési faktorok hatása az oligodendroblastok fejlődésére 1.	439
Növekedési faktorok hatása az oligodendroblastok fejlődésére 2.	440

7. AZ IDEGRENSZER HOMEOSZTATIKUS FUNKCIÓI **441**

Az előadás vázlata **442**

1. Szervezetek belső környezete
2. Szabályozási körök
3. Idegrendszert nem igénylő szabályozások
 - Vérplazma kálium szint
 - Vérplazma kalcium szint
4. A biológiai szabályozás szubsztrátumai
 - Hormonok
 - A hypothalamus szerkezete
5. Az idegrendszert magukba foglaló szabályozások
 - Vízforgalom szabályozása
 - Testhőmérséklet szabályozás

Szervezet **443**

Az a biológiai rendszer, amely

1. Létezése minden pillanatában kielégíti az abszolút életkritériumokat: biológiai anyagcsere, genetikai állomány, belső kommunikáció, a sajátot az idegentől megkülönböztető önvédelmi rendszer, belső környezet homeosztázisa.
2. Kielégíti a potenciális életkritériumokat: növekedés, reprodukció (magához hasonló szerveződésű másik szervezetet létrehozása), örökletes változékonyság (a biológiai evolúció alapja), halál.
3. Térben többé-kevésbé világosan elhatárolható más szervezetektől és a külvilágtól. Határfelületek a külvilággal: kültakaró, a tápcsatorna lumene, a légzőrendszer gáztere, a vizeletelvezető rendszer.

A belső környezet és evolúciós eredete **444**

- Első egysejtűek megjelenése az őstengerekben (3 milliárd éve)
- Sejtek belső tere az intracelluláris tér, amely eltérő összetételű volt a tengervíztől
- Minden sejt közvetlen kapcsolatban állt a tengervízzel anyag felvétel és leadás céljából. A sejtek külső környezete az állandó összetételű tengervíz volt, ami stabil környezetet jelentett
- Soksejtűek megjelenésével a sejtek többsége nem érintkezik a külső környezettel, hanem csak a sejt közötti folyadékkal. Ez az ún. belső környezet (Claude Bernard: „milieu intérieur”, ~1840), egy sajátos közeg, amelynek összetétele evolúciósan konzerválódott, eredete az őstengerig nyúlik vissza.
- Kialakult a keringési rendszer, melynek elsődleges feladata, hogy különböző szervekhez tartozó sejtek belső környezetét összekösse egymással és a külvilággal

Homeosztázis **445**

• A szervezet működőképességének fenntartása érdekében az élő szervezet a belső környezet fizikai és kémiai állapotát a lehetőségek szerinti legtágabb, de élettani, biokémiai határok között igyekszik tartani. Ez a viszonylagos (dinamikus) állandóság a homeosztázis (Walter Bradford Cannon, 1932, *The Wisdom of the Body*).

• A sejtközi folyadék kapcsolatban áll a vérrel, így a szervezet a belső környezet homeosztázisát elsősorban a vér homeosztázisának fenntartásán keresztül biztosítja.

Extracelluláris folyadéktér **446**

ereken kívül – interstitalis tér v. sejt közötti tér
ereken belül (intravascularisan): intravazális tér

A vér összetétele **447**

Homeosztázis főbb tényezői: izoionia, izozmózis, izohidria, izovolémia, izotermia **448**

Vérplazmában levő ionok koncentrációi:

Na+.....143 mmol/l Cl-.....103 mmol/l

K+.....4 mmol/l HCO₃⁻.....24 mmol/l

Ca⁺⁺.....2,5 mmol/l H₂PO₄⁻ és HPO₄⁻⁻....1 mmol/l

Mg⁺⁺.....1 mmol/l

Szerves kismolekulák:

Glukóz..4,5-5,0 mmol/l

Urea.....2,5-6,3mmol/l

Izoionia: ionok és nem ionos összetevők (pl. glukóz) „set point” körüli értéken tartása

Izozmózis: A vérplazma ozmotikus nyomásának 290 milliozmol/l körüli értéken tartása

Izohidria: a pH állandósága: a plazma fiziol. [H⁺]=35-40 nmol/l, fiziológiás pH: 7.38-7.42

Pufferrendszerek: bikarbonát-szénsav rendszer, hemoglobin, plazmafehérjék

Fizikai paraméterek: izovolémia, izotermia

A homeosztázis tulajdonságai, jellemzői **449**

• A vér homeosztázisát a szervezet a szervrendszerek összehangolt, multistabil, dinamikus egyensúlyi állapotán keresztül valósítja meg.

• A szervrendszerek összehangolását és a szabályozást hormonális és idegrendszeri folyamatok összessége biztosítja folyamatosan, egész életünkön át.

• Az életfolyamatok fenntartása szabályozási szinten többszörösen biztosított, ezért nevezzük „multistabilnak” a rendszert.

• A szervezet bizonyos határokon belül fokozott működéssel, a rendelkezésre álló tartalékok „átcsoportosításával” fenntartja az egyensúlyt a működőképesség érdekében, ezért használjuk a „dinamikus” jelzőt.

- A homeosztázist felboríthatják a „normális” belső működésében fellépő kisebb-nagyobb zavarok és a külső környezet változásai (pl. betegségek, fizikai terhelés, stb.). Az egyensúlyi állapot fenntartása védekezési mechanizmusnak is tekinthető, a szervezet alkalmazkodási folyamatainak az alapja.

Szabályozás célja és elve **450**

A szabályozás célja, hogy az irányított folyamat kimenete (szabályozott jellemző) megfeleljen az előírt értéknek elfogadható hibahatáron belül

Szabályozási kör a műszaki életben **451**

A szabályozás néhány jellemzője **452**

- Milyen határok között tudja tartani a szabályozás a folyamat kimenetét „lassú” változások esetén

- Milyen gyorsan tud reagálni a szabályozás.

Fontos, hogy az érzékelő mintavételi frekvenciája elég magas legyen, és hogy a szabályozó folyamat sebessége is nagyobb legyen, mint a folyamat kimenetének várható változásai.

- Tud-e, és milyen mértékben a beavatkozó a folyamat mind a két irányába szabályozni (csak a gázpedált elveszi, vagy fékez is)

Hajócsavar szabályozási köre **453**

A vérplazmával kapcsolódó kompartmentek: a szabályozás lehetséges felületei **454**

- Tápcsatorna

- Táplálék és folyadék felvétellel kapcsolatos viselkedések

- A felszívódás szabályozása

- Bélsárral való ürítés

- Kiválasztórendszer

- Tüdő (gázok esetén fontos)

- Verejték

- Belső raktárak

- Vérben levő kötőfehérjék

- A szervezet bármely sejtjének intracelluláris tere

- Raktározásra specializálódott szervek

Nephron, a vese funkcionális egysége **455**

Reabszorpció a proximális kanyarulat csatornában **456**

Reabszorpció a distális tubulusban és a gyűjtőcsatorna kortikális szakaszán **457**

7.1. A KÁLIUMSZINT SZABÁLYOZÁSA **458**

Kálium homeosztázis és zavarai

459

•Vérplazma koncentráció: 3,6-5,0 mmol/l

•Ürités: 90% vese, 10% bél

•Acut hypokalaemia:

- csökkent orális bevitel

- intestinalis vesztes: hasmenés, fistulák hányás

- renális vesztes, vesebetegség vagy vízajtó miatt

Következmény:

Ki/Ke. . izomingerlékenység csökken, bénulás jelentkezhetik

•acut hyperkalaemia:

- fokozott K-bevitel (csak veseelégtelenség esetén okozhat hyperkalaemiát)

- csökkent vese-kiválasztás acut-krónikus veseelégtelenségben

- mérgezések (pl. egyes diuretikum gyógyszerek, vagy digitálisz intoxikáció, ami gátolja a Na⁺/K⁺-ATPase enzimet)

- kálium kiáramlás sejtsejtéséből (trauma, haemolysis, cytostatikumok)

Következmény:

Fokozott ingerlékenység: neuromuscularis paraesthesiák (hangyamászás-érzés), izomrángások, szívhatás: negatív inotropia, és vezetési zavar

A vérplazma kálium tartalmának kompartmentalizációja és belső „raktárból” történő passzív szabályozódása

460

Passzív szabályozódás: az extracelluláris K-ion szintje hat minden sejt Na-K pumpájának aktivitására és a transzportereken, csatornákon át való K-ion transzportjára. A nagy térfogatú, sokkal magasabb intracelluláris K-ion koncentráció jelentős relatív változás nélkül csökkenti az extracelluláris K-ion koncentráció változásait.

A vérplazma kálium tartalmának aktív szabályozása

461

- A gyűjtőcsatornáig szabályozás nélküli folyamatokban visszaszívódik a primer vizeletben levő K-ion 92%-a

- A velőállományban folyamatos, nem szabályozható, kis sebességű K-ion reabszorpció van, ami aktív K-ion szekréció hiányában képes a K-ionok közel teljes visszaszívására.

- Aktív szabályozás: a mellékvesekéreg glomerulosa sejtjeiből felszabaduló mineralokortikoid, az aldosteron K-ion szekréciót okoz, azaz csökkenti a vérplazma K-ion szintjét. Ez a K-ion szint egyetlen aktív szabályozása.

- Vagyis a szabályozás csak egyirányú, és nem túlságosan erős. A passzív puffereles rövid távon megoldás, hosszú távon a táplálékkal való K-ion felvétel viszonylag állandó. Még arra sincsen szükség, hogy a K-iont érzékeljük, a sós ízt elsősorban a táplálék Na-ion tartalma szabja meg.

A K-ion szint szabályozási mechanizmusa a gyűjtőcsatorna kortikális szakaszán

462

A vérplazma K-ion szintjének aktív szabályozási köre

463

Az egyszerű hajócsavar szabályozással való hasonlóságok:

- a szabályozás „kisenergiájú”, kevés anyagmennyiséget igényel különbségek:
- feszültségek helyett anyagok koncentrációi viszik az információt
- a folyamat szabályozása nem referenciaértékkel történik
- a szabályozás csak a K-ion szint egy részére terjed ki
- az aldosteron a K-ion szint csökkentése mellett a Na-szintet növeli
- lassú és gyors szabályozási komponens is szerepet játszik

Mellékvese **464**
 mineralokortikoidok
 glukokortikoidok
 szexuálszteroidok
 katecholaminok

Az aldosteron szintézise és szabályozása **465**

7.2. A CALCIUM VÉRPLAZMA SZINTJÉNEK SZABÁLYOZÁSA

A test kalcium tartalmának megoszlása **466**
 Intracellularis Ca 0.9%
 Intersticialis Ca 0.075%
 Plazma Ca 0.025%
 Teljes test kalcium = 1500 g
 Csont 99%

Az extracelluláris kalcium megoszlása **467**
 fehérjéhez kötött – 45%
 komplex kötésben – 10%
 ionizált – 45% biológiailag aktív frakció szabadon filtrálódik

A kalcium homeosztázis **468**

A kalcium homeosztázis szabályozó hormonjai **469**
 Fő szabályozó hormon a parathormon (PTH)
 Kalcium kötődése a mellékpajzsmirigy fősejtjeinek kalcium receptorához (CaR) csökkenti a PTH szekréciót
 Ellentétes szabályozást fejt ki a kalcitonin
 Kalcium kötődése a pajzsmirigy C-sejtjeinek kalcium receptorához növeli a kalcitonin szekréciót

A kalcium szabályozza a PTH szintet a CaR-on keresztül **470**

A kalcium vérplazma szintet szabályozó hormonok támadáspontjai **471**
 Parathormon (vérplazma kalciumszintet növelő) hatásai:
 •vesében

- kalcium reabszorpció fokozása
- 1-alpha-hidroxiláz aktivitás fokozása
- D-vitamin szint emelkedése
- csontszövet
- kalcium reszorpció fokozása
- bélrendszer
- nincs direkt hatás
- D vitamin emelésével indirekt hatás, kalcium felszívódás fokozása a vékonybélben

Kalcitonin (vérplazma kalciumszintet csökkentő) hatásai:

- csontszövet
- oszteoklasztok inaktiválása, osteolízis gátlása

A kalcium homeosztázis szabályozása – összefoglalás 472

A kalcium vérplazma szint szabályozás összehasonlítása a káliumével 473

- A parathormon növeli a vérplazma kalcium szintet, míg az aldosteron csökkenti a káliumot, vagyis a fő szabályozási irány ellentétes
- A kalcium szint valamilyen mértékben mindkét irányban szabályozható (kalcitonin)
- A parathormon több támadásponttal is kifejti a kalcium szint növelő hatását
- A parathormon további hormonszerű anyagokat is bevon a szabályozásba (D vitamin)
- Mindkét szabályozás kapcsolt (kálium a nátriumével, kalcium a foszforéval), ellentétes irányban
- Mindkét szabályozás az idegrendszertől függetlenül működik

7.3. HORMONOK 474

Szabályozó anyagok, melyek a véráram útján jutnak el célsejtjeikhez, 475

ahol specifikus receptorhoz kötődve váltják ki hatásaikat. Termelésük első sorban belső elválasztású(endokrin) mirigyek által történik. Ha a hormont termelő sejt idegsejt, neuroendokrin szekrécióról beszélünk.

Egyes hormonok, mediátorok féléletideje annyira rövid, hogy csak a termelő sejtek közvetlen közelében fejtik ki hatásaikat: parakrin szekréció.

Ha a sejt saját magát szabályozza humorálisan, akkor autokrin szekrécióról beszélünk (pl: immunsejtek).

Az ember belső elválasztású mirigyei 476

- agyalapi mirigy (hipofízis)
- pajzsmirigy
- mellékpajzsmirigy
- mellékvese
- hasnyálmirigy
- ivarmirigyek (petefészek és here)

Egyéb szervek, amik termelnek hormont, de nem ez az elsődleges szerepük:

hypothalamus, tobozmirigy, szív, vese, máj, zsírszövet, emésztőrendszer, méhlepény (placenta).

Hormonok felszabadulását szabályozó tényezők típusai hormonok 477

Egy speciális eset arra, hogy hormonok más hormonok felszabadulását szabályozzák: negatív visszacsatolás 478

A hormonok szekréciójának mechanizmusai 479

- Szteroid hormonok esetén a szintézis sebessége és a hormonszekréció mértéke nagyjából megegyezik, azaz nincsen tárolódás.
- Peptidhormonok esetén a hormonok vezikulákban tárolódnak addig, amíg nem érkezik jel, ami beindítja a felszabadulásukat.

Következmények:

- Gyors hormonszekréció lehetséges
- A szintézist és a felszabadulást külön lehet szabályozni

Konstitutív és szabályozott szekréció 480

Az inzulin szekréció elektronmikroszkópos képe 481

Hormonok epizódikus szekréciója 482

- Sok hormonnak van időközönként spontán szekréciója, gyakran kb. óránként, vagy naponta egyszeri pulzus
- Ilyen esetben a hormonszekréció mértéke nem csak a szekretálódó mennyiséggel (amplitúdó), hanem a frekvenciával is szabályozható
- A nem folyamatos szekréció szerepe valószínűleg az, hogy a deszenzitizálódást megakadályozza, a rendszer a fiziológias ingerekre válaszképes maradjon

Hormonok hatásának erőssége 483

Függ:

- a vérplazmában levő hormonszinttől
- a célsejtben levő hormonreceptorok számától, és a szignáltranszdukció mértékétől

•A vérplazmában levő hormonszint függ:

- A hormon termelésének mértékétől és a szekréció sebességétől
- Általában ezen folyamatok állnak szigorúbb szabályozás alatt
- A hormon eltávolításának sebességétől (lebontás, kiválasztás)
- Ennek egy jellemzője a plazma féléletidő

Hormonok féléletideje a vérplazmában **484**

Kis peptid 4-40 perc

Nagy protein (pl. TSH, LH, FSH) 15 - 180 perc

Szteroid 5 - 120 perc

A féléletidő függ a hormon minőségétől (lásd mérettel összefüggő tendenciát), a kötőfehérjétől (főleg szteroid), és poszttranszlációs módosításoktól (főleg peptid és protein).

Hormonok eltávolításának módja **485**

•Nagyon kis mennyiség receptor mediált internalizációval a célsejt lizoszómájában bomlik le

•Szintén kis mennyiség (< 1%) intakt hormonként ürül a vizelettel

•A hormonok mennyiségének nagyobb része lebomlik, vagy átalakul mielőtt ürül a vizelettel (~ 90%) vagy a széklettel (< 10%). A hormonok metabolizmusának elsődleges helye a máj és a vese.

Fehérje és peptidhormonok lebontása: aminopeptidáz, karboxipeptidáz, endopeptidáz **486**

- endopeptidázok a peptiden belül hasítanak

- az exopeptidázok (aminopeptidázok és karboxipeptidázok) a végeken levő aminosavakat hasítják le

- a peptidázok hatását gátló poszttranszlációs módosítások szabályozhatják a peptid és fehérjehormonok féléletidejét

Szteroid (és tiroid) hormonok lebontása **487**

•Glukuronsavas vagy szulfát csoportos konjugáció a májban. Ez javítja a hormon vízoldékonyságát.

•A konjugált szteroid az epével ürül a vékonybélbe

•Egy rész visszaszívódik a vérbe és a vesében ürül, a többi a széklettel távozik

Hormonkötő fehérjék **488**

•Sok hormon tud gyengén az albuminokhoz kötődni

•Sok szteroid hormonnak van specifikus kötőfehérjeje is, melyet a máj termel. Erre az alacsony vízoldhatóság miatt is szükség lehet szteroidhormonok esetén. Pl.:

- Testosterone Binding Globulin (TeBG)

- Cortisol Binding Globulin (CBG)

- Thyroid Hormone Binding Globulin (TBG)

•A kötött hormon féléletideje magasabb. Például a kortikoszteron féléletideje azért hosszabb az aldoszteronénál, mert van specifikus kötőfehérjeje. Ugyanakkor a kötött frakció biológiailag nem határos.

•Bizonyos esetekben a hormon féléletideje szabályozva lehet a kötőfehérjéken keresztül.

7.4. HYPOTHALAMUS	489
A hypothalamus felosztása antero-posterior régiókra	490
A hypothalamus felosztása medio-laterális zónákra	491
A hypothalamus mediális zónájában elhelyezkedő magok	492
Anterior hypothalamikus régió	493
A paraventriculáris hypothalamikus mag (PVN)	494
Corticotropin-releasing hormon (CRH)-t tartalmazó neuronok a PVN-ben	495
Az oxytocin és vazopressin neuronok eloszlása a hypothalamusban	496
Oxytocin és vazopressin neuronok hipofízis felé vetülő rostjai	497
Anterior hypothalamikus régió	498
Az idegrendszer működésének cirkadian szabályozása	499
Pacemaker: suprachiasmatic nucleus (SCN)	
A napi (circadian) ritmusok kialakításának elve	500
Tuberális és posterior hypothalamikus régiók	501
Példák neuroendokrin szabályozórendszerekre	502
A táplálékfelvétel szabályozásának hypothalamikus központjai	503
A hypothalamus bemenetei	504
Circumventricularis szervek – humorális bemenet	505
A hypothalamikus magok extrahypothalamikus projekciói	506
Tractus hypothalamospinalis és más szimpatikus neuronokat szabályozó leszálló pályák	507
A homeosztázis fenntartásának idegrendszeri subsztrátumai	508
A hypothalamus magok szabályozó funkciói	509
1. Neuroendocrin szabályozások	

- 2.Só-, vízháztartás
- 3.Táplálékfelvétel
- 4.Hőháztartás
- 5.Circadian ritmus
- 6.Alvásszabályozás
- 7.Reprodukció

Neuroendokrin rendszer **510**

Idegi bemenetek stimulálják a hypothalamus hormonok szintézisét és szekrécióját, melyek ürülnek a hátsó hipofízisben, vagy az eminentia mediánán keresztül szabályozzák a hipofízishormonok szintézisét és szekrécióját. Ezzel egyes homeosztatiszikus működések közvetlen hormonális, illetve az endokrin szervek által közvetített olyan szabályozására nyílik lehetőség, ami figyelembe veszi a szervezet magasabb szempontjait az idegrendszer közvetítésével.

7.5. A FOLYADÉK HOMEOSZTÁZIS

A folyadékbevitel és kiadás egyensúlya **511**

A vízforgalom szabályozása **512**

A szomjúságérzet szabályozási útvonalai **513**

Szomjúság által aktivált agyterületek **514**

Az ADH szekrécióját szabályozó agypályák **515**

Vérplazma ADH koncentráció függése osmolaritástól és vértérfogattól **516**

A hypothalamo-neurohipofizeális rendszer hormonjai **517**

A hypothalamus két magja, a n. supraopticus és paraventricularis sejtjei két hormont termelnek, oxytocint és vasopressint. Ezek a sejtek axonjain keresztül jutnak el a hypophysis hátsó lebenybe, ahol a keringésbe ürülnek.

Vasopressin (ADH – antidiuretic hormone) növeli a vérnyomást, fokozza a veséből a víz visszaszívást.

Az oxytocin méhkontrakciót (szülés), tejkilövellést (laktációkor) okoz.

Nephron, a vese funkcionális egysége **518**

ADH (antidiuretikus hormon, vazopresszin-AVP) hatása a gyűjtőcsatornák sejtjeire **519**

Az ADH gyűjtőcsatorna sejtekre kifejtett hatását V2 receptorai közvetítik, melyek aktivációjának hatására cAMP szabadul fel. Ez aktiválja a protein kináz A-t, aminek a következtében vízcsatornák kerülnek a sejtek egyébként vízre impermeábilis apikális membránjába.

7.6. A TESTHŐMÉRSÉKLET SZABÁLYOZÁSA 520

A létfenntartás energiaszükséglete által termelt hő és az azt befolyásoló tényezők 521

A létfenntartás energiaszükséglete hő formájában hagyja el a szervezetet. Mérése biokaloriméterben (direkt kalorimetria) vagy respirációs berendezésben (indirekt kalorimetria) történhet.

A létfenntartás energiaszükséglete függ az állatok testtömegétől:

- a nagyobb testű állatok szükséglete nagyobb,
- de az egységnyi testtömegre jutó hőtermelés csökken.

Rubner féle testfelületi törvény: az állatok éhezési hőtermelése nem a testtömegükkel, hanem a testfelületükkel arányos.

Pontosabban, az anyagcsere testtömegre (a testtömeg 0,75-ös hatványa: $W^{0,75}$) vonatkozó éhezési hőtermelés fajtól függetlenül állandónak tekinthető ($290 \text{ KJ}/W^{0,75}$).

Az állat hőszabályozásában résztvevő tényezők 522

Az állandó hőmérsékletű állatok hőegyensúlyra törekszenek:

hőleadás = a külső környezetből felvett hő + a szervezetben képződő hő

A testhőmérséklet szabályozása több lépcsős: 523

Hőszabályozás 1.

A hőegyensúly kismértékű eltérése esetén az állatok testhőmérsékletüket először a bőr véreinek átáramoltatásával szabályozzák:

- ha csökken a környezeti hőmérséklet a vérerek összehúzódnak, csökken a hőleadás
- a környezeti hőmérséklet növekedésekor a vérerek tágulnak, nő a hőleadás

Hőszabályozás 2. 524

A hőegyensúly nagyobb mértékű eltérése esetén

A. Hideg környezetben

- az endokrin rendszer (tiroxin, adrenalin) hatására élénkül a sejtanyagcsere, fokozódik a sejtszintű oxidáció
- állatokban, és emberben csecsemőben a barna zsírszövet képes hőt termelni
- amennyiben ez sem elég, izommunkával képes az állat tovább növelni a hőtermelését (didergés, vacogás)

B. Meleg környezetben

- intenzívebbé válik a vérkeringés
- fokozódik a tüdőventilláció
- beindul az izzadás, a víz elpárologtatása

Az izzadásmirigyek száma fajonként eltérő (pl. madaraknak nincs). Az izzadni kevésbé képes fajok fokozott lihegéssel, a nyelv és egyéb bőrképleteken keresztül történő párologtatással pótolják, helyettesítik az izzadást.

A barna zsírszövet hőtermelésének alapja	525
Ha átereszti a mitokondrium belső membránja a H-ionokat, akkor ATP helyett hő termelődik	
Hőszabályozás 3.	526
Lassabb adaptációk hosszú ideig tartó hőmérsékletváltozásra:	
1. Viselkedési adaptációk	
2. Hőszigetelés változásai:	
- zsírraktárak kiépülése	
- kültakaró változásai (szőrzet, tollazat átalakulása)	
Gyorsabb adaptációk fájdalomszintet elérő hőmérsékletváltozásra	
1. Gyors viselkedési adaptációk	
2. Stresszreakciók	
Hőérző receptorok: transient receptor potential (TRP) csatornák	527
Etain A. Tansey, and Christopher D. Johnson Advan in Physiol Edu 2015;39:139-148.	
A transient receptor potential (TRP) csatornák kiváltotta válaszok	528
Maghőmérséklet: .37°C	
Nyugalmi bőrhőmérséklet: .34°C	
Választartományok:	
hideg receptorok: 5-40°C	
alatta: hideg fájdalmi receptorok	
meleg receptorok: 29-45°C	
felette: meleg fájdalmi receptorok	
Szabad (csupasz) idegvégződés	529
Vékony myelin hüvelyes (A.) vagy myelin hüvely nélküli axonok (C)	
Az axonvégződés membránjában receptor fehérjék vannak. Ezek nociceptorok (szövetkárosító- mechanikai, hő és kémiai- hatásra aktiválódó receptorok), vagy megre és hidegre érzékeny termoreceptorok	
A perifériás hőmérsékletről információt vivő pályák gerincvelőbe való átkcsolása	530
A hőszabályozásban szerepet vivő agypályák	531
Hőérzés és a hő lokalizációjának pályái (csak felszálló)	
- tractus spinothalamicus	
- tractus trigeminothalamicus	
Termoregulációs pályák	
- fel- és leszálló pályák	
Termál stressz pályái (csak leszálló pályák)	
Hőszabályozásban résztvevő termoregulációs pályák és központok	532
Etain A. Tansey, and Christopher D. Johnson Advan in Physiol Edu 2015;39:139-148.	

A preoptikus terület termoszenzitív neuronjainak elhelyezkedése emberben	533
A perifériás és centrális hőinformáció összegződése a preoptikus terület hőérzékeny neuronjain	534
a, b: a perifériás melege érzékeny hőreceptorok aktiválása	
c-d,: a centrális, melege érzékeny hőreceptorok aktiválása	
e: a centrális, hidegre érzékeny hőreceptorok aktiválása	
A pajzshormonok szekréciónak aktiváló leszálló termoregulációs pályák	535
A hőstressz pályái	536
7.7. AZ ALVÁS ÉS ÉBRENLET, VALAMINT AZ ÁLOM NEUROBIOLÓGIÁJA	537
Az alvás definíciója / jellemzői	538
•Felfrissítő, fáradtságot csökkentő hatás	
•Napi ritmicitás	
•Rebound hatás	
•Csökkent motoros aktivitás	
•Sztereotíp testtartás	
•Ingerküszöb növekedése	
•Viszonylag könnyű ébreszthetőség	
•Agyi elektromos potenciálok változása	
Napi ritmicitás és rebound hatás fenomenológikus magyarázata (Borbély-Daan elv)	539
Az alváskutatás mérföldkövei	540
1. Az alvás fázisai	
•Berger, 1924: humán agyi elektromos tevékenység felfedezése	
2. Az alvás aktív szabályozása	
•Von Economo encephalitis letargica, 1926: alvás indukáló központ az anterior, ébrenlét indukáló a posterior hypothalamusban. Nauta 1946-ban a hypothalamus szerepét léziókkal is alátámasztja.	
•Moruzzi és Magoun, 1949: felszálló aktiváló rendszer a középagy formatio reticularisban, és egy ezt gátló rendszer a medullában	
•Aserinsky és Kleitman, 1953: REM alvás alatti álmodás. Jouvet 1959-ben leírja a paradox alvást.	
Emberi agyhullám típusok	541
Az alvás fázisai	542

Az alvás fázisainak életkorral való változása	543
EEG kialakulási mechanizmusa	544
Az alvás aktív szabályozása	545
Az alvás szabályozásában résztvevő agyterületek azonosításának módszerei:	
•Sejtek aktivitásának korreláltatása az alvással, illetve annak fázisaival	
•Agyi léziók és pályaaátmetszések alvási ciklusra való hatásának vizsgálata	
•Az alvás szabályozásában résztvevő pályarendszerek neurokémiai vizsgálata	
•Az alvás farmakonokkal való befolyásolása	
•Alvási rendellenességek tanulmányozása	
•Transzgén állatok alvási ciklusának vizsgálata	
•Képalkotó technikák	
‘sleep on’ sejtek az anterior hypothalamusban	546
VLPO: ventrolateral preoptic nucleus	
‘Wake on’ sejtek a hypothalamusban - az orexin rendszer	547
Monoaminerg aktiváló rendszer 1. Hisztamin sejtek a hypothalamusban	548
Hisztaminerg sejtek projekciói	549
Monoaminerg aktiváló rendszer 2. Szerotonin sejtek az agytörzsben	550
B5 - pontine medial raphe	
B6 - pontine dorsal raphe	
B7 - midbrain dorsal raphe	
B8 - median raphe nucleus	
B9 - medial lemniscus	
Szerotonerg sejtek projekciói	551
Monoaminerg aktiváló rendszer 3. Noradrenerg sejtek az agytörzsben	552
Az alvásszabályozás ‘flip-flop’ modellje	553
A napi ritmusok működésének elvei	554
Az idegrendszer cirkadian szabályozása	555
Pacemaker: suprachiasmatic nucleus (SCN)	
Az alvás cirkadian szabályozása	556
Az alvásszabályozás ‘flip-flop’ modellje 2	557

Alvást okozó kémiai anyagok - adenozin	558
Melatonin szintézis	559
Melatonin szintézis szabályozása	560
Melatonin hatása az alvásra	561
A REM alvás	562
<ul style="list-style-type: none"> •Alacsony amplitúdójú, kevert frekvenciájú EEG •Ponto-geniculo-occipital (PGO) tüskék •Könnyebb ébreszthetőség •Agyi metabolizmus és hőmérséklet növekedése •Homeosztatisz szabályozás gyengülése •Törzsizom atónia •Pupilla összehúzódik (miosis) •A lassú hullámú alváshoz képest nő a szívfrekvencia, a vérnyomás és a légzésszám 	
Kolinerg sejtek elhelyezkedése	563
Kolinerg sejtek projekciói	564
Rem alvás szabályozása (McCarley – Hobson féle modell)	565
Rem alvás szabályozásában résztvevő agyterületek és pályák	566
Összefoglalás – az alvás szabályozása emberben	567
Alvási rendellenességek	568
<ul style="list-style-type: none"> •Inszomniák •Hiperszomniák –Obstruktív alvási apnoé –Narkolepszia: álmoság érzés, kataplexia, alvási paralízis, hipnagog hallucinációk •Paraszomniák: alvajárás, lédérces álom 	
Az alvás jelentősége	569
<ul style="list-style-type: none"> –Minden emlős fajban jelen van –Az alvásmegvonás következményei negatívak •Funkcióra vonatkozó teóriák: –Metabolikus energia megőrzése –Magasabb idegi működés –Termoreguláció –REM alvás specifikus szerepe: tanulás és memória konszolidáció 	

7.8. NEUROIMMUNOLÓGIA: A NEURONÁLIS- ENDOKRIN- ÉS IMMUNRENDSZER KÖLCSÖNHATÁSA **570**

Az előadás vázlat **571**

1. Immunrendszeri bevezetés – gyulladás, akutfázis reakció
2. A központi idegrendszer, és annak akutfázis reakciói
 - A hypothalamus
 - Az immunrendszer és az endokrin rendszer kölcsönhatásai
 - A gyulladás egyéb idegrendszeri hatásai
3. A nem-endokrin idegrendszer hatása az immunválaszra: pszichoimmunológia
4. Klasszikus neuroimmunológia – gyulladás az idegrendszerben
 - Gliasejtek és szerepük az idegrendszer immunválaszában
 - Neuroinflammációval kísért betegségek

Immunrendszer **572**

Szerepe

– Védekezés a szervezetet érő károsnak minősített hatások ellen

Komponensei

– Barrierek: bőr, mucosa, tüdő és vér-agy gát

– „Innate” (veleszületett, természetes) immunrendszer

– „Adaptív” (szerzett) immunrendszer

Immunválasz **573**

VELESZÜLETETT („innate”) SZERZETT („adaptive”)

A veleszületett és szerzett immunválasz összehasonlítása:

nem antigén-specifikus - antigénspecifikus

nincs memóriája - memóriával rendelkezik

azonnal működik - latenciája van

lineárisan erősített - exponenciálisan erősített

Gyulladásos folyamatok 1. **574**

Az érrendszerből szövetkárosító hatására kiinduló komplex és univerzális biológiai válaszok: a káros behatás eltávolítására irányulnak, ugyanakkor elindítják a gyógyulási folyamatot is.

Gyulladásos folyamatokat indíthat el bármilyen hatás, amely sejt-, illetve szövetelhalást okoz.

- Exogén hatások:

.mechanikus sérülések (vágás, zúzódás, törés)

.kémiai anyagok

.hőmérsékleti behatások (égés, fagyás)

.ionizáló sugárzás

.mikroorganizmusok (baktériumok, vírusok)

- Endogén hatások:
- .érszűkület, érelzáródás miatti szövetelhalás
- .tumor
- .intenzív lokális immunreakció
- .súlyos metabolikus zavar

Gyulladásos folyamatok 2. 575

1. lépés: gyulladás
 2. lépés: szisztémás akut fázis reakció (APR)
- Célja: felszámolás, elhatárolás, regeneráció
Homeosztázis helyreállítása, gyulladás gátlása

A gyulladás iniciációja 576

A fagociták baktériumok általi aktiválása 577

Fagociták felszínén levő receptorok:

1. Mintázat felismerő receptor (pattern recognition receptor)
- Pl. Lipopolisaccharid (LPS; bakteriális endotoxin) receptora a CD14(+TLR4)
2. Komplement rendszer receptorai
3. IgG receptorok

Rezidens makrofágok majd érkező granulociták

1. bekebelezik a baktériumokat
2. citokineket termelnek

Makrofágok által termelt citokinek és funkcióik 578

A korai citokinek hatásai 579

- Endotélsejtek aktiválása
 - E- és P-szelektin (integrin ligandumok) expressziója
- Kemotaktikus hatás
 - Leukocytá toborzás
- Leukocita aktiválás
 - Pl. proteáz és elasztáz szekréció a szöveti permeabilitás növelése céljából
- Hízósejt aktiválás
 - Pl. hisztamin felszabadítás vazodilatáció céljából
- Akutfázis reakció indítása
 - Szisztémás hatás

Hízósejt aktiváció 580

1. degranuláció
 2. lipid mediátorok
 3. citokin termelés
- Következmények:
- vazodilatáció
 - fájdalomérzés

-további sejtes elemek aktiválása	
Az immunválasz progressziója 1.	581
Az immunválasz progressziója 2.	582
Sisztémás citokinek	583
A máj akutfázis reakciója (APR)	584
A máj által termelt akutfázis fehérjék (APP-k) és funkcióik	585
•Véralvadási fehérjék	
–fibrinogén	
•Opszoninok	
–C-reaktív protein (CRP) elhaló sejt felismerésére, serum amyloid protein (SAP), mannán kötő lektin	
•Proteáz gátlók	
–a2-makroglobulin (A2MG, egy pán-proteáz inhibitor), a1-antitripszin (AAT), a1-savas glikoprotein (AGP)	
•Gyökfogók, anti-oxidánsok	
–coeruloplasmin (ferroxidáz enzim)	
•Komplement rendszer fehérjéi	
–C3, B faktor, C1 inhibitor	
•Szállítófehérjék	
–haptoglobin: hemoglobin (Fe)	
–SAA: lipoprotein, koleszterin (HDL része)	
Az immunrendszer és az endokrin rendszer kölcsönhatásai	586
A központi idegrendszer (CNS) akutfázis reakciója	587
•Gyulladásos citokinek, hypothalamus	
–HPA axis	
–Egyéb endokrin válaszok	
–Az idegrendszer neuronális hatása az immunrsz.-re	
–Láz	
–Étvágytalanság	
–Aluszékonyság	
–Kereső és szexuális viselkedés hiánya	
Az immunrendszer kapcsolata a HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal) axissal	588
A HPA szerepe az immunválaszban	589
Immunszuppressziós terápia	590
Nem kívánt immunválasz	

- Allergia	
- Autoimmun betegségek	
- Szervátültetés: kilökődés kiküszöbölésére:	
a, Antigén-specifikus specifikus immunszuppresszió – szelektív tolerancia	
b, Nem antigén specifikus	
• Corticosteroidok (farmakológiás, szuprafiziológiás dózisban)	
• CY-A, FK 506, Rapamycin,	
• Sugárzás	
• citosztatikumok	
Természetes és mesterséges kortikoszteroidok	591
Szteroid hormonok hatásmechanizmusa	592
A glukokortikoidok hatásmechanizmusa	593
GRE: glukokortikoid receptor element	
A kortikoszteroid terápia gyulladásgátló hatása	594
A glucokortikoidok hatása a sejtszámra	595
Hogyan éri el az immunrendszerből érkező információ az idegrendszert?	596
Immunológiai ingerek sejtaktivációs hatása a hypothalamusban stresszhatásokkal összehasonlítva	597
Paraventriculáris mag (PVN) - Fos immunfestés	
A citokinek lehetséges támadáspontjai a HPA axis aktivitására	598
Circumventricularis szervek – humorális bemenet	599
IL-1 hatása a neuronális aktivációra különböző agyterületeken	600
IL-1 növekvő dózisaira aktiválódó agyterületek	601
A CRH neuronok gyulladás-kiváltotta aktivációjának lehetséges neuronális útvonala	602
1.Subdiaphragmatikus vagotómia gátolja a HPA axis aktivációját, LPS általi indukció gátlása különösen jelentős mértékű	
2.Egyes perifériás idegvégződések szomszédságában immunsejt akkumuláció található	
3.Az aktiválódott immunsejtekből felszabaduló mediátorok fokozzák a perifériás idegek impulzus aktivitását	
4.A visceró-szenzoros információ ezután a hypothalamusba vetítő agytörzsi catecholamin sejtcsoportokhoz jut	

Proszttaglandin szintézis gátló indomethacin hatása a nervus vagus IL-1-kiváltotta aktivitására: proszttaglandinok szerepének igazolása	603
Felszálló agytörzsi pályák féloldali átmetszésének hatása az IL-1-kiváltotta CRH expresszióra	604
A citokinek lehetséges támadáspontjai a HPA axis aktivitására	605
-Afferens idegeken át aminerg közvetítéssel és cirkumventrikuláris szervek közvetítésével aktiválódhatnak a paraventriculáris mag CRH sejtjei -Az útvonal függhet a mediátortól, és annak koncentrációjától is	
Különbféle citokinek idegrendszeri hatásai	606
Egyéb, a CNS akutfázis válaszában szerepet játszó endokrin válaszok	607
A hipofízis elülső lebenye és az onnan felszabaduló hormonok	608
Az immunrendszerrel kapcsolatban álló további hormonok: -Endorfinok: fájdalomcsökkentés -Alfa-MSH: anti-inflammatórikus és lázcsökkentő hatás -Növekedési hormon: thymus involúció kivédése -Prolaktin: pro-inflammatórikus hatás	
Alpha-MSH szerepe az elhízás okozta immuntúlműködésben	609
Zsírraktárak hatása az immunválaszra, és szerepük az autoimmun betegségekre való hajlamban	
Citokin receptorok	610
A prolaktin receptor szignáltranszdukciós útvonala	611
JAK: Janus kinase STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription Prolaktin fő hatása az immunrendszerre: - serkenti a monociták dendritikus sejtje történő differenciációját - stimulálja T sejtek citokin termelését	
A központi idegrendszer immunrendszerre kifejtett hatásainak mechanizmusai	612
1. HPA axis 2. egyéb hipofízis hormonok 3. autonóm idegrendszer	
Az idegrendszer neuronális hatása az immunrendszerre	613
A szimpatikus idegrendszer	614

A szimpatikus idegrendszer aktiválódásának hatása az immunrendszer működésére	615
•A makrofágok és a limfociták rendelkeznek catecholamin receptorokkal (elsősorban béta 2-es adrenerg receptorokkal)	
Lymphocyta receptorok	616
Katecholaminok hatása a T-sejt polarizációra	617
•.2-recetorok csak a TH1 sejteken vannak	
•Az agonisták gátolják a INF-g expressziót, de nem befolyásolják az IL-4-et.	
•Ezért Th2 felé (humorális reakció) tolják el az immunválaszt	
Az autonom idegrendszer egyéb hatásai az immunrendszerre	618
-Az idegvégződésekből noradrenalin mellett dopamin és neuropeptid Y szabadul fel	
-Az immunsejtek mindhárom anyagra rendelkeznek specifikus receptorokkal	
-Az autonom idegrendszerből felszabaduló 3 anyag hatással van immunsejtek vándorlására, aktivációjára, proliferációjára, és citokin termelésére	
-Összességében az autonom idegrendszer a gyulladásos reakció lokalizálását segíti	
Az immunszervek beidegzése	619
A fájdalomérző rendszer szerepe a gyulladásban	620
•A neuropeptid tartalmú érző idegvégződéseket a hízósejtekből felszabaduló triptáz stimulálja	
•A idegvégződésekből substance P szabadul fel.	
•A substance P G-protein csatolt receptorán keresztül serkenti a lokális ödémát és gyulladást	
A gyulladás neuromodulációja	621
1. szimpat.	
2. paraszim.	
3. érző végződés	
A központi idegrendszer akutfázis reakciójának egyéb komponensei	622
Láz	623
•Adaptív szervezeti válaszreakció, melynek hatására:	
–Baktériumok, vírusok szaporodása csökken	
–Szérum vastartalma csökken	
–T –sejt proliferáció gyorsul	
–Lymphocyta transzformáció gyorsul	
–Interferon termelés fokozódik	
Pyrogenek	624
•A lázat okozó anyagokat hívjuk pyrogeneknek	
•Endogen pyrogenek	
A macrophagok által termelt cytokinek:	

Interleukin 1 (α és β), interleukin 6 (IL-6) és a tumor necrosis factor-alpha (TNF α).

•Exogen pyrogenek:

A baktériumok lipopolysaccharid (LPS) fala.

LPS aktiválja a macrophagokat is, így az endogen cytokinek által is kifejti hatását.

A pyrogének hatásmechanizmusa **625**

•Lázat okozó „pyrogenek” prostaglandin E2-t (PGE2) szabadítanak fel.

PGE2 a hypothalamusra hat, amely beindítja a szisztémás választ. Hőtermelés indul és beáll egy magasabb hőmérséklet.

•A hypothalamus egy termosztáthoz hasonlítható. Láz esetén az ún. „set point” emelkedik a pyrogének hatására, a szervezet hőt termel és csökkenti a leadást.

•Vazokonstriktio csökkenti a bőr hőleadását, és hidegérzetet vált ki. Ha ez nem elegendő a vér hőmérsékletének megemeléséhez, akkor beindul a hőtermelés, borzongás kezdődik.

•Ha a láz csökken, a hypothalamus lejjebb állítja a set pointot, vasodilatatio következik, megszűnik a borzongás és nagyfokú verejtékezés indul.

A láz humorális és neuronális hipotézise **626**

Prostaglandin E2 (PGE2) szintézis **627**

•Kiindulási anyag: arachidonsav

•Enzimek:

–phospholipase A2 (PLA2),

–cyclooxygenase-2 (COX-2),

–prostaglandin E2 synthetase

A lázcsillapítók hatásmechanizmusa **628**

A gyulladós mediátorok csökkentik az étvágyat **629**

Gyulladós citokinek energia háztartást érintő hatásai **630**

Az immunaktiváció a depresszióra emlékeztető tünetegyüttest hoz létre **631**

Gyengeség

Fájdalomérzet

Gyenge figyelem

Visszahúzódás társaktól

Étvágytalanság

Aluszékonyság

Örömtelenség

Rossz közérzet

A nem-endokrin idegrendszer hatása az immunválaszra: pszichoimmunológia **632**

Pszicho(neuro)immunológia **633**

Hagyományos elképzelés:

Az immunrendszer egy autonóm rendszer, az idegrendszertől függetlenül funkcionál.

Pszicho(neuro)immunológia:

„A pszichoneuroimmunológia az immunológiát, az idegtudományokat, a pszichológiát, és az endokrinológiát átfogó fiatal tudomány, amely a viselkedés, az immunrendszer és az idegrendszer közötti összetett kölcsönhatásokkal foglalkozik, egészséges és beteg szervezetekben egyaránt.”

Az immunműködést módosító hatások 1. 634

- Krónikus stressz
- Személyiség, gondolkodásmód, kedélyállapot
- Szociális hatások
- Életmód

Példák krónikus stresszre, ahol sikerült igazolni csökkent immunműködést 635

- Akadémiai stressz
- Gyász
- Anyamegvonás
- Munkanélküliség

Az immunműködést módosító hatások 2. 636

- Személyiség, gondolkodásmód, kedélyállapot

Személyiség és kedélyállapot immunitásra kifejtett hatása 637

- Optimizmus:
 - Kevesebb komplikáció koronária-bypass műtét után
 - Gyorsabb felépülés
- Pesszimizmus:
 - Rákban való elhalálozás magasabb kockázata
- A rossz kedélyállapot immunszuppresszív hatása: azok a betegek, akiknek az alapbetegségükön túl depressziójuk is van, 3x olyan valószínű módon halnak meg az alapbetegségükben, mint akik nem depressziósok

Az immunműködést módosító hatások 3. 638

- Szociális hatások

Példák életmódbeli és szociális hatásokra, ahol sikerült igazolni megváltozott immunműködést 639

- Rossz házasság
- Magányosság
- Testedzés
- Alvás mennyisége

Az alvásnak optimalizáló hatása van az immunrendszerre:

Egerek immunizálása influenza vírussal majd 1 hét múlva újabb kihívás:

Az egerek egy csoportja 7 napos alvásdepriváción esett át

Az alvás-megvonások úgy viselkedtek, mintha sosem lettek volna immunizálva

Az immunrendszer idegrendszer és az közös vonásai	640
Immunrendszer és idegrendszer eltérései: mobilis sejtek vs. helyhez kötött sejtek	
Hasonlóságok:	
1.komplexitás	
2.hálózatos szerkezet	
3.sinapszisképzés	
4.memória	
Az idegi és immunológiai sinapszisok közti hasonlóság	641
Az immunrendszer által termelt neuropeptidek	642
Klasszikus neuroimmunológia	643
•Az idegrendszerben zajló immunválaszok különféle betegségek esetén:	
–Fertőzések	
–Ischemia	
–Autoimmun betegségek	
–Degeneratív betegségek	
–Traumák	
–Agytumороk	
Az idegrendszert immunológiailag privilegizált helynek tartották (szemmel és gonádokkal együtt)	644
•Vér-agy gáttal rendelkezik, amin sem a kórokozók, sem az immunrendszer elemei nem jutnak át	
•Nincsenek az idegsejteken MHC molekulák	
•Nincsenek az idegrendszerben klasszikus dendritikus sejtek	
Később kiderült, hogy	
•Nyirok vezetődik el az idegrendszerből is	
•Bizonyos helyeken T és B sejtek is bejuthatnak az idegrendszerbe	
•Kis mennyiségben van MHCI	
•Mikroglia és asztrocita képes aktívan elnyelni antigént	
•A mikroglia sejtek képesek processzálni és bemutatni antigént	

8. AZ IDEGRENSZER EGYES NEUROLÓGIAI BETEGSÉGEI	645
8.1. STROKE - AGYVÉRZÉS	646
A fokális ischaemiás agykárosodás modellje: middle cerebral artery occlusion (MCAO)	647
TGFbeták indukciója MCAO hatására	648
M2 fenotípusú (TGF-β1-pozitív) aktiválódott mikroglia a penumbrában 1 nappal az ischaemiás lézió után TGF-β1 in situ hibridizációs hisztokémia + Hsp70 immunfestés (penumbra marker)	649
Mikroglia sejtek jelennek meg a lézió területén 3 nappal a lézió után TGF-β1 in situ hibridizációs hisztokémia + GFAP immunfestés (astrocyta marker) Cél: phagocitózis Sejtek eredete: - monocyta a véráramból - migráló mikroglia az épen maradt agyszövetből	650
TGFbeta antagonistá hatása az MCAO okozta infarktus méretére	651
Ischaemiás prekondicionálás rövid idejű MCAO hatására	652
A thalamus szindróma (Dejerine-Roussy)	653
8.2. ALZHEIMER KÓR ÉS EGYÉB PLAKK KÉPZŐDÉSSEL JÁRÓ BETEGSÉGEK	654
Amyloid plakkok Alzheimer kóros idegszövetben	655
Ismétlődő agyi traumás sérülés (Traumatic Brain Injury - TBI) krónikus traumás encephalopathiához (CTE) vezet Az Alzheimer kórhoz (AD) hasonló neuropathológiája van	656
A CTE és AD közös jellemzője a gliális aktiváció, és azt követő neuroinflammáció	657
A mikroglialis aktiváció előnyös, de hátrányos is lehet	658
Az agy gyulladása esetén a mikroglia sejtek egyensúlyt kell tartania szöveti regeneráció és citotoxicitás között	659

A káros mikroglia aktiváció egy lehetséges oka a mikroglia „priming”: egy olyan folyamat, amelyben a sejt az ismételt behatásra fokozott mértékben reagál **660**

8.3. SCLEROSIS MULTIPLEX **661**

Sclerosis multiplex (SM): autoimmun demyelinizáció **662**

A betegség a nevét, a kemény tapintatú, gócos központi idegrendszeri elváltozásokról kapta

Sir Robert Carswell atlasza, 1830-ból

Astroglia heg

A féltekékben jellegzetes periventricularis helyzetű plakkok **663**

Az SM patofiziológiai jellemzői **664**

–Akut gyulladás

–Demyelinizáció

–Infiltráció

–Gliosis

–Remyelinizáció

–Axon károsodás

–Oligodendrocyta vesztés

–Neuron vesztés

Centralis venula körüli perivascularis lymphociták infiltráció

•Klasszikus nézet: SM jellemzője a myelin és oligodendrocita **665**

károsodás, valamint az axonok relatív épsége (Penfield)

•Újabb koncepció: Az oligodendrocita és myelin károsodás mellett SM-ben súlyos axon és neuron károsodás is van.

A plaque-ban gyulladás, demyelinizáció, remyelinizáció, oligodendrocyta pusztulás, asztrogliózis, axon- és neuron vesztés is van.

SM elsősorban az RR fázisban gyulladással demyelinizációs

betegség, de az idő előrehaladtával egy markáns neurodegeneratív folyamat.

Az idegrendszer rendkívül érzékeny a gyulladással oxidatív stresszre, amely non-szelektív sejtdegenerációt okoz

Stádium 1: akut gyulladás demyelinizációval **666**

Stádium 2: krónikus gyulladás demyelinizációval **667**

Reaktív astrocytosis

Krónikusan demyelinizált axonok (EM)

Oligodendroglia pusztulás

Szisztematikus pathomorphologiai vizsgálatok: 4 különböző pathológiai altípus **668**

Gyulladás: T sejt invázió (CD8+, Th1 Th2, Tc)

Aktivált Makrofág, Microglia
Demyelinizáció 4 féle formája
I (sejtes invázió; 4%) és II típus (+ ab, compl., 60%)
Remyelinizáció nélküli formák
III (ischemia; 25%) és IV típus (genetikai vulnerabilitás, 11%)

Stádium 3: atrophia, és axonkárosodás	669
SM stádiumainak a klinikai tünetekkel való korrelációja	670
Az axondegeneráció morfológiája	671
SM progressziója	672
Demyelination and oligodendrocyte death	
Mitochondrial dysfunction	
Neurodegeneration	
A demyelinizáció mechanizmusa SM-ben	673
SM-ben tüneti javulás oka remyelinizáció lehet	674

9. AZ IDEGRENSZER ÉRZŐ ÉS MOZGATÓ FUNKCIÓI	675
A diencephalon (köztiagy) helyzete az agyban	676
A diencephalon részei	677
•Thalamus	
•Epithalamus	
–habenulae	
–nuclei habenulae	
–striae medullaris thalami	
–trigonum habenulae	
–commissura habenularum	
–corpus pineale	
•Metathalamus	
–corpus geniculatum	
mediale	
–corpus geniculatum	
laterale	
•Subthalamus	
–nucleus subthalamicus	
–zona incerta	
–Forel-féle H mezők	
•Hypothalamus	
9.1. THALAMUS	678
-Szerepe a cortexet elérő bemenetek továbbítása és modulálása	
-A thalamus és a hypothalamus szerkezete és fő funkciói nagy mértékben eltérnek egymástól	
A thalamus magcsoportjai és magjai	679
A thalamus frontális átmetszetei	680
Elülső metszet, középső metszet	
A thalamus magjainak funkcionális csoportosítása	681
• Specifikus magok: lokalizált bemenet és specifikus agykérgi kimenet	
- szenzoros átkapcsoló (relé) magok: VPL, VPM, CGL, CGM	
- motoros átkapcsoló (relé) magok: VA, VL	
- limbikus átkapcsoló (relé) magok: AV, AD, AM	
• Asszociációs magok: kortikális bemenet, kimenet az agykéreg asszociációs területei felé	
- MD, LD, LP, pulvinar thalami	

- Nem-specifikus magok: felszálló szenzoros bemenet, diffúz projekció az agykéreg felé
- középvonali és intralamináris magok
- A nagyagykéreg felé nem vetülő magok
- n. reticularis thalami, n. subparafascicularis

Thalamikus magok agykérgi projekciói	682
A VPL-ben végződő felszálló szomatoszenzoros agypályák	683
A lemniscus trigeminalis végződése a VPM-ben lemniscus	684
Az ízérző pálya végződése a VPM-ben	685
Szomatotópia a VPM/vplc-ben	686
Lateralis magcsoport ventrális magoszlopában levő motoros magok bemenetei és projekciói	687
Motoros átkapcsoló (relé) magok:	
Nucleus ventralis anterior (VA)	
Afferensek: basalis ganglionok (pallidum), nem specifikus thalamus magok	
Efferensek: pre- és suplementer motoros kéreg	
Nucleus ventralis lateralis (VL)	
Afferensek: cerebellum (nucleus dentatus)	
Efferensek: primer motoros kéreg (gyrus precentralis)	
A motoros thalamusmagok funkciói	688
Átkapcsolódás a specifikus thalamikus magokban	689
A thalamikus glomerulus szerkezete	690
N. Reticularis thalami: a specifikus magok átkapcsoló (relé) funkciójának szabályozója	691
GABA-erg gátló neuronok a thalamusban	692
Relésejtek 2 állapota	693
Nissl festett majom agy a caudális intralamináris magok szintjében	694
A középvonali és intralamináris magvak fő bemenetei és vetületei	695
Tractus spinoreticulothalamicus	
– a „felszálló retikuláris aktiváló rendszer” része, a kortikális neuronok „éberségi szintjének” szabályozója	

A caudális intralamináris magok neuronjainak projekciói	696
A thalamust elkerülő felszálló pályák	697
9.2. A HALLÓRENDSZER ÉS AZ AUDITOROS FUNKCIÓK	698
A cochlea és a nervus cochlearis	699
Az érzékhámsejtek csillóinak elhajlása a lamina basilaris kilengésének hatására	700
A csillókon levő ionszatórnák nyitásának mechanikus modellje	701
A corti-szerv beidegzése	702
A ganglion spirale idegsejtjei	703
- Kb. 50000 bipoláris ganglionsejt foglal helyet a ganglion spirale-ben	
- Nagy, velőshüvelyes rostokkal rendelkező (1-es típusú) neuronok teszik ki a ganglionsejtek 95%-át	
- Kis, velőshüvely nélküli (2-es típusú) neuronok alkotják a maradék 5%-ot.	
- Az 1-es típusú neuronok disztális nyúlványa a belső szőrsejteken végződik.	
- A 2-es típusú neuronok disztális nyúlványa a külső szőrsejteken végződik.	
- A proximális, axonszerű nyúlványok a nucleus cochlearis-ban végződnek.	
A híd-nyúltagy átmenet oldalnézetben	704
A hallópályák áttekintése	705
- Ötödrendű neuronok	
- Negyedrendű neuronok	
- Harmadrendű neuronok	
- Másodrendű neuronok	
- Elsőrendű neuronok	
Tonotopikus rendezettség a cochleában	706
Tonotópia az auditoros magokban	707
A medulla auditoros struktúrái	708
A nucleus cochlearis (NC) sejttypusai	709
A cochleáris mag egyes sejttypusaiból eredő felszálló pályák (agytörzsi hallópályák)	710

A hang forrásának meghatározása mély hangok esetén: interaurális időkülönbség	711
Az alacsony frekvenciákra érzékeny „bushy” sejtek „phase-locked” módban tüzelnek, ami interaurális időkülönbséget eredményez a jobb és bal oldali „bushy” sejtek kisülése között	
Koincidencia detektor neuronok elhelyezkedése az oliva superior mediális magjában	712
A sejtek akkor tüzelnek, ha egyszerre érkezik a két fülből az ingerület. A kisülő sejt pozíciója meghatározza az interaurális időkülönbséget, mert az azonos oldali fülből egyforma, míg az ellenoldali fülből érkező ingerületnek eltérő hosszúságú utat kell megtenniük az egyes sejtekig.	
Az oliva superior laterális magjába (LSO) a magas frekvenciákra érzékeny bushy sejtek közvetlen serkentő, míg az ellenoldali bushy sejtek a corpus trapezoideum mediális magjában (MNTB) átkapcsolódva gátló bemenetet küldenek	713
Magas frekvencián lehetetlen a hang frekvenciáján történő kisülés, ezért az ilyen hangok lokalizációjára az interaurális intenzitás különbséget használjuk. Ehhez szükséges, hogy a magas frekvenciára érzékeny bushy sejtek kisülése arányos legyen az intenzitással, és hogy az MNTB-ben bármely frekvencia hűen átkapcsoljon gátló neuronra.	
A Held-féle kehelyszinapszissal idegzi be a magas frekvenciára érzékeny bushy sejt a corpus trapezoideum mediális magjában levő neuronokat	714
Auditoros középfüli izom reflexek	715
Colliculus inferior	716
Corpus geniculatum mediale	717
A corpus geniculatum mediale egyes szubdivízióinak kapcsolatai	718
Az elsődleges (a1) és másodlagos (a2) hallókéreg	719
Az elsődleges hallókéreg a Heschl gyrusban helyezkedik el a gyrus temporalis superior felső részén, a 41-es Brodmann areában. Bemenet: radiato acoustica a CGM _{v,m} felől. Kimenet: másodlagos hallókéreg, CGM, és CI. A másodlagos hallókéreg a gyrus temporalis superior alsó részén helyezkedik el a 42-es és 22-es Brodmann arákban. Általában nagyobb a bal hemispheriumban, ahol a beszéd értelmezése zajlik. Bemenet: elsődleges hallókéreg, CGM _{d,m} Kimenet: Parietális és infero-temporális multimodális asszociációs területek, a beszéd képzésének Wernicke mezője	
A hallókéreg és a beszédközpontok	720

A hallókéregből induló leszálló pályák	721
A nucleus cochleárisra és cochleára visszaható leszálló rendszerek	722
A halláskárosodás leggyakoribb okai	723
A külső hallójárat mirigyei által termelt váladék (cerumen) elzárja a hallójáratot A kengyel talpa rögzül a fenestra vestibuliban (otosclerosis), és így lecsökken a perilympa rezgése A szőrsejtek elpusztulnak, tipikusan a kor előrehaladtával, vagy nagy zaj hatására Kora gyermekkori gyógyszeres kezelés mellékhatásként elpusztítja a nervus cochlearis érző neuronjait	
A centrális hallórendszerhez kapcsolódó egyéb gyakoribb problémák	724
Acusticus neurinoma, a nucleus vestibulocochlearis Schwann sejtjeinek jóindulatú tumora Tinnitus (a fül „csengése”), amit gyakran a központi hallórendszer epilepszia-szerű rohama okoz. A nucleus cochlearis léziója teljes egyoldali süketiséget okoz. Az elsődleges hallókéreg egyoldali léziója csak kissé csökkent hallást eredményez, kontralaterális dominanciával.	
Az audiogén stressz kortikális útvonala	725
Az audiogén stressz cortexet elkerülő agytörzsi pályája	726
9.3. A KISAGY ÉS SZEREPE A MOZGÁSSZABÁLYOZÁSBAN	727
A kisagy felépítése	728
- vermis + 2 kisagyfélteke (hemispherium cerebelli) - kisagykéreg: mély, párhuzamosan futó barázdákkal (fissurae cerebelli) elválasztott 10 db lebeny, sekélyebb barázdák ezeket levelekre (folia cerebelli) tagolják - kisagymagok, a kisagyat elhagyó pályák kiindulási pontjai - kisagykarok: a kisagyba érkező és azt elhagyó pályák helye	
A cerebellum előlnézeti képe	729
Kisagymagok	730
A kisagykarok	731
A kisagy mediánsagittális keresztmetszete	732
A kisagykéreg mikroszkópos szerkezete	733

A kosársejtek perikaryonjai	734
A kisagykéreg idegsejttípusai	735
A Purkinje sejtek axonja és dendritfája	736
A kisagykéreg sejtjeinek morfológiája	737
A kisagykéregben levő gliasejtek – a Bergmann glia	738
A kisagykéreg be- (kúszó és moharost) és kimenetei	739
A kisagyi glomerulus szerkezeti modellje	740
A kisagykéreg egyes rétegeinek összetevői	741
Stratum moleculare	
sejttestek: kosár és csillagsejtek	
dendritek: kosár, csillag, Golgi és Purkinjei sejtek	
axonok: szemcse és csillagsejtek, kúszórostok	
Stratum ganglionare	
sejttest: Purkinje sejt	
dendritek: áthaladó Golgi sejt dendritek	
axonok: kosársejtek, áthaladó kúszórostok és szemcsesejt axonok	
Stratum granulosum	
sejttestek: szemcse és Golgi sejt	
dendritek: szemcse és Golgi sejt	
axonok: Golgi sejt axonok, moharostok, felszálló szemcsesejt	
A kisagykéreg sejtjeinek kapcsolatrendszere	742
Projekciós idegsejt	
Purkinje sejtek str. ganglionare gátló kisagymagok és, vestibuláris magok	
Interneuronok	
Szemcsesejtek str. granulosum izgató Purkinje, Csillag-, Kosár- és Golgi sejtek	
Kosársejtek str. moleculare gátló Purkinje sejtek (feed-forward)	
Csillagsejtek str. moleculare gátló Purkinje sejtek (feed-forward)	
Golgi sejtek str. granulosum gátló Szemcsesejtek (feed-back)	
Szemcsesejtek parallel rostjainak serkentő és gátló hatásai	743
A kisagykéreg működési egysége: a parallel rostok által aktivált Purkinje sejtsor	744
A kúszórostok szerepe: a motoros tanulás lehetséges mechanizmusa hosszú idejű depresszió segítségével	745

A kisagyi kimenet a Purkinje sejtek aktivitásának negatív lenyomata	746
Kisagy pályái, különböző részeinek bemenetei, vetületei, és funkciói	747
A kisagykéreg bemenetek szerinti, valamint filogenetikai felosztása	748
A kisagy afferens pályái	749
Moharostokkal végződő afferensek:	
Tractus pontocerebellaris – keresztezett pálya a ped. cereb. mediusban, az agykéreg frontális, occipitális és temporális lebenyéből érkező bemenettel.	
Tractus vestibulocerebellaris - keresztezetlen pálya a ped. cereb. inferiorban, primer vestibularis, valamint n. vestibularis medialis és inferior eredetű rostok.	
Spinocerebelláris afferensek (külön ábrán részletezve)	
Kúszórostokkal végződő afferensek:	
Tractus olivocerebelláris – keresztezett pálya a ped. cereb. inferiorban, az oliva inferioron keresztül az agykéregből, thalamusból, nucleus ruberből, vestibuláris magokból, és gerincvelőből származó bemenet.	
Monoaminerg afferensek:	
A locus coeruleusból származó noradrenerg és a raphe magokból érkező szerotonerg pálya a pedunculus cerebellaris inferiorban és superiorban.	
A kisagy spinocerebelláris pályái	750
Tractus spinocerebellaris posterior/dorsalis (Flechsig)	
Keresztezetlen pálya, az alsó testfélből származó proprioceptív és epikritikus sensibilitást szállít a spinocerebellumba a gerincvelő nucleus dorsalisából (Clarke mag), a pedunculus cerebellaris inferioron keresztül.	
Tractus cuneocerebellaris	
Keresztezetlen pálya, a felső testfélből származó proprioceptív és epikritikus sensibilitást szállít a spinocerebellumba a nucleus cuneatus externus / accessorius-ból, a pedunculus cerebellaris inferioron keresztül.	
Tractus spinocerebellaris anterior/ventralis (Gowers)	
Keresztezett pálya, az alsó testfél interneuronjaiból származó motoros parancsokról szállít információt a spinocerebellumba a pedunculus cerebellaris superioron keresztül.	
Tractus spinocerebellaris rostralis	
Keresztezett pálya, a felső testfél interneuronjaiból származó motoros parancsokról szállít információt a spinocerebellumba a pedunculus cerebellaris superioron keresztül.	
A tractus spinocerebellaris posterior/dorsalis (Flechsig), és a tractus spinocerebellaris anterior/ventralis (Gowers) pályák gerincvelői eredése	751

Szomatotópia a spinocerebellumban	752
A kisagy afferens és efferens pályái az egyes kisagykarokban	753
Pedunculus cerebellaris superior:	
tractus spinocerebellaris ventralis (Gowers)	
tractus spinocerebellaris rostralis	
tractus cerebellothalamicus	
tractus cerebellorubralis	
Pedunculus cerebellaris medius:	
tractus pontocerebellaris	
Pedunculus cerebellaris inferior:	
tractus olivocerebellaris (az egyetlen kúszórostot adó pálya)	
tractus spinocerebellaris ventralis (Flechsig)	
tractus cuneocerebellaris	
tractus vestibulocerebellaris	
tractus cerebellovestibularis	
tractus cerebelloreticularis	
A kisagykéreg Purkinje sejtjeinek projekciói	754
A vestibulocerebellum kimenetei	755
A spinocerebellum vermisből induló kimenetei (tr. cerebelloreticularis és tr. cerebellovestibularis)	756
A kisagy hemispheriumokból induló kimenetei (tr. cerebellorubralis és tr. cerebellothalamicus)	757
A kisagy funkcionális részei és azok szerepe	758
A kisagyféltekék mozgásszabályozásban betöltött szerepe	759

10. A VISELKEDEÉS SZERVEZŐDÉSE 760

A viselkedéssel foglalkozó tudományterületek 761

- Társadalomtudományok
 - Pszichológia: az egyéni viselkedés
 - Szociológia: az egyén viselkedése a társadalomban
 - Kultúrantropológia: különböző társadalmak vizsgálata
- Biológiai tudományok
 - Etológia: állatok viselkedésének leírása
 - Szociobiológia: a viselkedés evolúciós hasznának vizsgálata
 - Genetika: gének szerepe, ikerkutatás, egyes gének funkciója
 - Neurobiológia: a viselkedés idegrendszeri mechanizmusai
- Orvostudomány
 - Pszichiátria: a kóros viselkedés és annak kezelése

Pszichológiai iskolák 762

Szociobiológia, az evolúciós haszon tudománya 763

Viselkedési rendellenességek csoportjai: a pszichiátria területei: 764

1. Szervi eredetű mentális kórképek (organikus pszichiátria)
2. Neurózisok (szorongás, pánik, rögeszme, fóbia, hisztéria)
3. Szenvedélybetegségek
4. A hangulati élet zavarai (affektív kórképek: depressziók, mániák)
5. Szkizofréniák (paranoiák, érzelmi közöny, érzécsalódás, gondolkodás zavarai)
6. Személyiségzavarok
7. Mentális retardációk
8. Egyéb (szexuális, táplálkozási, alvási zavarok)

Az előadás vázlata 765

1. Bevezetés a viselkedés fogalmába, etológiai és pszichológiai alapok
2. A viselkedés változása: tanulás
3. A viselkedés, érzelmek és motivációk neurobiológiája, a limbikus rendszer
4. Példák komplex viselkedések neurobiológiai szerveződésére:
 - anyai viselkedés
 - szociális viselkedések

10.1. VISELKEDEÉS: AZ ÉLŐ SZERVEZET MEGFIGYELHETŐ VÁLTOZÁSA 766

- Függ attól, hogy ki/mi figyeli meg
 - egy emberbe behatoló baktérium számára a falósejt megjelenése viselkedésnek számíthat, de ez egy másik ember számára nem számít viselkedésnek
 - ha elektródot ültetünk a mozgató kéregbe, akkor annak jele viselkedésnek tekinthető az azt értelmező megfigyelő számára

•Magasabb rendűek esetén 3 féle társak által megfigyelhető kimenete lehet az idegrendszernek

Magasabb szintű szervezetek viselkedésének szabályozása **767**

1. haráncsíktolt izmok összehúzódása

- ez a leggyakoribb eset

- komplex is lehet: kommunikáció (beszéd, tánc)

2. simaizmok összehúzódása (pl. elpirulás)

3. mirigyek váladéktermelése (pl. verejtékezés)

Kulcsinger **768**

A külső környezet hatásai közül csak néhány váltja ki a viselkedést, és nem egyforma mértékben.

Egy adott viselkedés esetén kulcsingernek tekinthető az az inger, ami jelentős (vagy legnagyobb) mértékben váltja ki az adott viselkedést.

Motiváció (készítetés, hajtóerő) **769**

A szervezet (agy) egy állapota abban a tekintetben, hogy egy adott viselkedést milyen mértékben akar/fog végrehajtani.

Esetleg megkülönböztethető a készítés és a motiváció, ha utóbbit csak komplexebb magatartás esetén, vagy tudatosodás esetén használjuk.

Képesség **769**

A szervezet (beleértve az agyat is) állapota abban a tekintetben, hogy milyen mértékben tud végrehajtani egy adott viselkedést

A motiváció típusai **770**

•Alapmotivációk: éhség, szomjúság, fájdalom, alvás-ébrenlét, szexualitás

•Társas motivációk: énfelnagyítás, bizalom, kontroll, megértésre törekvés, valahová tartozás

•Magasabb szintű motivációk:

- ÉRZELEM: az egyes motivációs állapotokat és külső ingereket kísérő szubjektív élmény

Alapérzelmek: boldogság, félelem, düh, undor, szomorúság, meglepődés, kíváncsiság

Társas érzelmek: büszkeség, büntudat, zavartság, együttérzés, féltékenység, szeretet

- ÉRTELEM: tudás/megértés iránti igény, esztétikai igény

Motiváció humanisztikus nézőpontból: Maslow szükségletek hierarchiája **771**

Az alapvető motivációk időbeli változásán alapuló hajtóerő (drive) elmélet – Hull, 1952 **772**

Az alapmotivációk egy része, a fiziológiai szükségletek (pl. éhség, szomjúság, szexuális vágy) folyamatosan növekednek, majd kielégüléskor hirtelen lecsökkennek

•A motiváció növekedése (a fiziológiai szükséglet megvonása)

energetizálja a szervezetet, növeli az un. kereső magatartások hajtóerejét.

•A szükséglet kielégítése megtörténik a beteljesülő (vagy fogyasztási) viselkedéssel, ami hirtelen erősen lecsökkenti az érintett alapmotivációt.

Az elmélet kritikája:

- Nem minden motiváció származik fizikai szükségletekből (pl. kíváncsiság)
- Részleges szükséglet kielégítés a drive növekedését is okozhatja

A viselkedés egységei

773

A viselkedés kisebb mozzanatokra ún. viselkedési egységekre bontható.

Reflex: egy meghatározott ingerre adott egyszerű viselkedési válasz, a legkisebb, már komplettnek tekinthető egység

Elementarizmus teóriája: minden viselkedés összeállítható reflexekből.

Öröklött magatartásformák

774

Az egyed az inger hatására minden esetben végrehajtja, azaz a készlet teljes mértékű, és a képesség megvan minden egészséges egyedben.

Jellemzője, hogy minden egyed hasonlóan végzi.

Reflexek esetén: feltétlen reflex

Jelentősége: ártalmatlan ingerre adott gyors, automatikus védekezés

Mozgássor esetén: mozgásminta, azaz egy meghatározott ingerre adott, szigorú sorrendben lejátszódó mozgássor (Pl. csont elásása kutyáknál, mókások diórejti tevékenysége)

Az ember létfontosságú öröklött feltétlen reflexei

775

Ezek az ún. fiziológiai reflexek, amelyek egészséges embernél megvannak, hiányuk betegségre utal.

- Csecsemőkori szopóreflex
- Nyelési reflex
- Légzési reflex
- Pupillareflex
- Pislogó reflex
- Térdreflex stb.

Tanulás

776

A viselkedés adott bemenet melletti változása

Mind a motiváció, mind pedig a képesség változása bekövetkezhet, és mindkettő okozhatja a viselkedés adott bemenet melletti változását

A tanulás formái reflexek esetén

777

Megszokás (habituáció): az ismétlődő ingerekre az egyed a korábbiakhoz képest csökkent mértékben válaszol

- Az ártalmatlan ingerek és a veszedelemes ingerek megkülönböztetése.
- Pl. éti csigák csápjának behúzása, embernél a háttérzaj megszokása

Erősödés (érzékenyebbé válás - szenzitizáció):
kellemetlen ingerek hatására már a közömbös ingerre is erős reakció jön létre.
•Pl. túl nagy tömeg, kutya az állatorvosi rendelő utcájában

Klasszikus kondicionálás **778**

•Új reflex épül ki:
Feltétlen inger feltétlen válasz (étel) (nyáladzás)
Semleges inger nincs válasz
Semleges inger + feltétlen inger feltétlen válasz
Feltételes inger feltételes válasz
(csengő) nyáladzás

- Az eredetileg feltétlen reflexes válasz feltételes reflexes válasszá, azaz tanult viselkedéssé válik.
- E tanulási folyamat a társításon alapul, melyet az ingerek időbeli egybeesése tesz lehetővé.

Kioltódás **779**

Ha feltételes inger (csengő) után rendszeresen elmarad a feltétlen inger (étel), akkor a feltételes reakció kezd elmaradozni, majd kioltódik.
A megszokás folyamatához hasonló tanulás, ami a feltételes reflex eltűnéséhez vezet.

Inger generalizáció **780**

A tanult viselkedés kiterjed a hasonló ingerekre, ingerhelyzetekre.

Példák:

Ha a kutya megtanul csengőre nyáladzni, akkor hasonló ingerekre, mint berregés, sípszó is nyáladzni fog.

A félelem kondicionálásának tanulmányozásakor gyerekek esetében is ugyanezt találták (Watson).

Diszkrimináció **781**

E tanulási folyamatban megtanul az egyed az ingerek között különbséget tenni.

Példa: Ha a kutya a csengőszóra mindig kap ételt, a sípszóra nem, megkülönbözteti a két ingert, és a sípszóra nem fog nyáladni.

Egy tengeri meztelencsiga, az Aplysia (tengeri nyúl) tanulása **782**

Habituáció a csigában **783**

- Reflex: a kopolyúk és a szifon a szifon érintésére visszahúzódnak
- Ezt egy egyszerű reflexív teszi lehetővé
- 10-15 érintés után a válasz erősen csökken
- Egyre kevesebb neurotranszmittert bocsát ki a szifon érzékelő sejtje a motor neuron felé
- Ok: a preszinaptikus Ca- csatornák inaktiválódnak

Reflexválasz növekedésének mechanizmusa a csigában **784**
(Eric Kandel, Nobel díj, 2000)

- Habituált állatra kellemetlen ingert mérünk (fej vagy farok érintés)

- Utána a szifont érintő gyenge ingerre is erősebben reagál
- Ez a facilitátor neuron hatására történik
- A facilitátor axon terminálisa úgy hat a szifon érzékelő sejt terminálisára, hogy ennek hatására az több transzmittert bocsát ki

A szifon visszahúzódnak növelésének molekuláris mechanizmusa **785**

A szifon visszahúzódnak hosszú idejű növelésének molekuláris mechanizmusa **786**

Példa operáns kondicionálásra **787**

A patkány lát egy pedált. Alacsony a motivációja, hogy vele bármit csináljon. Kíváncsiságból megvizsgálja, esetleg véletlenül lenyomja. A pedál lenyomása (viselkedési válasz) gyakoribbá válik, ha vele egyidejűleg étel (egy másik viselkedés ingere) jelenik meg. Főleg akkor, ha éhes az állat, vagyis magas az ételre evés motivációja. Ilyenkor a magas motivációjú viselkedés ingerét megerősítésnek vagy jutalomnak hívjuk.

Operáns kondicionálás **788**

Egy adott viselkedés motivációjának megváltozása azáltal, hogy a viselkedési válasz időben egybeesik egy másik, magas motivációjú viselkedés ingerével. Az időbeli egybeesés fontossága miatt mind a klasszikus, mind az operáns kondicionálást asszociatív tanulásként hívjuk.

Averzív kondicionálás **789**

- A tanulás kellemetlen ingerekkel történő befolyásolása.
- A patkány áramütést kap mindaddig, míg le nem nyomja a pedált. Itt a megerősítés negatív jellegű: a tanulást nem a jutalmazás vezérli, hanem a kellemetlen inger elkerülése. Ezért ezt elkerülő tanulásként is szokás nevezni.

Klasszikus és operáns kondicionálás interakciója **790**

Feltétel-variálás: Csak akkor kap ételt, ha egy hang megléte mellett nyomja meg a pedált.

- Először ugyanolyan gyakorisággal nyomkod, azaz generalizáció következik be (pedál látványa + hang hasonló inger, mint a pedál látványa hang nélkül).
- Ismétlődő, szelektív megerősítés hatására, a hang esetén nyomja meg a pedált, diszkrimináció megy végbe. Ez egyben példa arra, hogy a klasszikus kondicionálás nem csak feltétlen, hanem más magas motivációjú reflexszel is végbemehet.

Az operáns kondicionálás jellemzői **791**

- Operáns kondicionálással azt tanulja meg az egyed, hogy viselkedésének következménye van.
- A próba-szerencse tanulás alapja
- A pozitív megerősítés mellett a tanulás lassúbb.

- Ha a negatív megerősítés megszűnik, a válasz hamar kioltódik.

Példa nem asszociatív tanulásra: problémamegoldó, belátásos tanulás **792**

- A kialakítandó viselkedés célja egy probléma megoldása, ez feleltethető meg az ingernek
- Az egyed eltervezi a kialakítandó viselkedések eredményét
 - Az egyes viselkedések eredményét szükség esetén leellenőrzi, megerősíti (ennyiben rokon az operáns kondicionálással)
 - Összetett tanulási mód, főemlősökre jellemző

Tanulás eredményeként kialakuló viselkedések **793**

Ösztön:

Olyan öröklött mozgássor, amelyben tanult elemek is megjelennek

Sztereotípiá

Teljes mértékben tanult mozgássor

Példa: az emberi viselkedésben gyakori, megszokott mozdulatok (villanykapcsolás, ajtóbezárás, autóvezetés elemei)

Behaviorizmus **794**

- Egy egyed nem más, mint a viselkedéseinek az összessége
- Csak motoros viselkedés van (periferializmus)
- Végző soron minden reflexekre visszavezethető (elementarizmus)
- A viselkedést egyetemes tanulási elvek alakítják ki
- Az emberi cselekvés megérthető a tudatra való hivatkozás nélkül

Megerősítéelmélet (Skinner, 1953) **795**

- A viselkedést visszajelentések szabályozzák, ezek a viselkedés következményei, megerősítések növelik a hasonló válaszok valószínűségét
- Extrinsic motiváció szerepének hangsúlyozása, tudományos alap a belső drive fogalmának kiküszöböléséhez
- Következmény: pl. a tanulót a helyes válaszra a megerősítés motiválja

A kognitív pszichológia fejlődése **796**

- A kognitív (kísérleti) pszichológia - 1950-1970
- A gépi ihletésű kognitív tudomány: Az egységes információfeldolgozó paradigma: 1970-1985
- Az interpretált kognitív tudomány: A biológiai és fejlődési értelmezés megjelenése: 1985-től

A gépi ihletésű kognitív tudomány **797**

- Minden megismerés szimbólumok, belső leképezések átalakítása más belső leképezésekké
- Ez a folyamat szekvenciálisan rendezve megy végbe
- A viselkedés elemzésében eltekinthetünk az azt hordozó rendszerektől: a kogníció világa és az ebből eredő viselkedés testetlenül is tekinthető

Modern kognitív pszichológia **798**

- Intrinsic motiváció jelentősége: a tevékenység okozta élvezet és érdeklődésből fakadó belső hajtóerő

•Érzelmek és értelem szerepe	
•Intrinsik és extrinrik motiváció kölcsönhatása: Felülírási hatás: olyan tevékenységek esetén, amelyek végzését jutalmazással vagy egyéb extrinrik tényezőkkel hozzuk kapcsolatba az intrinrik motiváció csökken	
Kísérlet a jutalom szerepéről	799
Magasabb rendű állatokban és emberben a magas motivációjú cselekvés végreajtása örömet jelenthet, amit tovább fokozza a motivációt	800
Motiváció (affektus) Boldogságra törekvés A kellemetlen állapot enyhítése Hedonikus skála	
Miért olyan fontos az élvezet?	801
Élvezet = közös pénzegység , kifejezi a cselekedetek értékét Evolúciós magyarázat: biológiai előnyökhöz (fennmaradás) társul Az agy nyomon követheti a cselekedetek (+) illetve (-) következményeit	
A jutalmazórendszer anatómiai alapja a mezolimbikus dopaminrendszer	802
A középagyú ventrális tegmentális areában levő dopaminerg sejtek (a dopamint, mint neurotranszmittert használó neuronok), melyek a ventrális striatumban levő nucleus accumbens magba vetülnek. Ugyanezt az agyi jutalmazó rendszert aktiválja mindenféle élvezet (étel, ital, szex, kokain, heroin, önmegvalósítás, stb.)	
Mezolimbikus dopaminrendszer	803
•A medialis praefrontalis cortex általános szerepet tölt be •Félelem: amygdala •Düh: lateralis orbitofrontalis cortex •Szomorúság: subcallosalis anterior cingulum	
A negatív érzelmek központjai	804
10.2. A LIMBIKUS RENDSZER	805
Limbikus funkciók	806
- Emocionális reakciók, érzelmek - Ösztönös viselkedések szabályozása, pl. fajfenntartás, szexuális és anyai viselkedések - A vegetatív és endokrin idegrendszer legfelsőbb szabályozása - Tanulás, és memóriefolyamatok	
Az agy limbikus területei	807
Telencephalon Limbikus asszociációs Gyrus cinguli (övtekervény) Gyrus parahippocampalis	

Orbito-frontális kéreg
 Temporális lebeny elülső pólusa
 Formatio hippocampalis Hippocampus (Ammon szarv)
 Subiculum
 Gyrus dentatus
 Corpus amygdaloideum Corticomediale, centrális és
 (amygdala, mandulamag) basolaterális magok
 Bazális előagyi struktúrák Substantia innominata
 A stria terminalis közbeékelte magja
 Nucleus accumbens
 Septum Mediális és laterális septális magok
 Diencephalon Thalamus Anterior magcsoport, nu. mediodorsalis
 Epithalamus Medialis és laterális habenula magok
 Hypothalamus Preoptikus area, laterális zóna, corpus mamillare
 Mesencephalon Formatio reticularis
 Nucleus interpeduncularis
 Substantia grisea centralis

Az agykéreg limbikus (határkérgi) területei	808
Az amygdala és a hippocampus elhelyezkedése	809
A corpus amygdaloideum neuronális kapcsolatrendszere	810
A hippocampus külső összeköttetései	811
A formatio hippocampalis szerkezete	812
A septális magok	813
A septális magok neuronális kapcsolatrendszere	814
A diencephalon limbikus területei	815
A diencephalon frontális átmetszetein levő limbikus struktúrák	816
A hypothalamus limbikus rendszerhez sorolható területei	817
A limbikus rendszer bemenetei	818
A limbikus rendszer fő kimenetei	819
1. Kapcsolat asszociációs kérgi területekkel Cinguláris kéreg, hippocampus	
2. Motoros kimenet emocionális viselkedéshez A: Cinguláris kéregből a motoros kéreg felé	

B: Extrapiramidális motoros kimenet a formatio reticularis, majd tr. reticulospinalis felé

3. Vegetatív idegrendszer szabályozása

Az amygdala, a hypothalamus, és a formatio reticularis közvetlenül elér vegetatív motoros központokat (dorsal motor vagus mag, a gerincvelő intermediolaterális magoszlopa)

4. Endokrin rendszer – hypothalamuson keresztül

Az érzelmek komponensei 820

1. Fiziológias autonom komponens (vegetatív idegrendszer, endokrin válasz)
2. Motoros komponens (mimika, pantomimika)
3. Kognitív értelmezés (tudatos átélés)
4. Implicit hatás (pl. döntéshozatalra, emlékezeti előhívásra)

10.3. PÉLDA KOMPLEX VISELKEDÉSRE: AZ ANYAI VISELKEDÉS 821

Az anyai motiváció és viselkedés vizsgálata rágcsálók esetén 822

- Spontán anyai viselkedés megfigyelése (kölykökkel töltött idő, kölykök nyalogatásával töltött idő, szoptatási póz megfigyelése - kyphosis)
- Kölyök visszahordási teszt
- Feldúlt fészek újjáépítése
- Feltételes helypreferencia teszt
- Behatoló hím teszt az anyai agresszió mérésére

Az anyai motiváció tesztelése: feltételes helypreferencia teszt 823

Az anyai viselkedést meghatározó tényezők 824

Az anyai viselkedés példa 1. hormonálisan, 2. epigenetikailag szabályozott viselkedésre.

Magasabb szintű szervezetek viselkedésének szabályozása 825

Ösztrogén és progeszteron szintek változása a terhesség időszakában 826

Az anyai viselkedés fő alakítói szülés környékén a hormonális, később a kölykökből eredő bemenetek 827

Az anyai viselkedés példa időben változó szabályozásra

A kölykök szopása által indukált oxytocin felszabadulás pályái 828

Oxytocin felszabadulás szüléskor és szoptatáskor 829

A centrális és perifériális oxytocin hatásai 830

A szoptatás-indukálta prolaktin szekréció anyapatkányokban (és ennek gátolhatósága)	831
Anyai szenzitizáció	832
A kölykök felől érkező olfaktoros, taktilis, vizuális és auditoros bemenet) anyai viselkedést tud indukálni szűz nőstényekben hormonszint változások nélkül is. Ez a mechanizmus anyák esetén az anyai viselkedés fenntartásához járul hozzá.	
Az olfaktoros rendszer anyai motivációt és viselkedést gátló és serkentő hatása	833
Az anyai motivációt és viselkedést szabályozó agyközpontok	834
A preoptikus terület léziója megszünteti az anyai motivációt	835
Neuronális aktiváció a preoptikus területen anyákban	836
Kontroll anya Kölykeit visszkapó anya Stack EC, Numan M (2000) The temporal course of expression of c-Fos and Fos B within the medial preoptic area of postpartum female rats... Behav. Brain Res. 131: 17-36.	
Galanin neuropeptid van jelen a fos-aktivációt mutató neuronokban	837
Wu, Autry, Bergan, Watabe, Dulac (2014) Galanin neurons in the medial preoptic area govern maternal behavior. Nature 509:325-330.	
A galanin neuronok szelektív irtása az anyai viselkedés megszűnéséhez vezet	838
Neuronális aktiváció (fos expresszió) a laterális septumban anyákban	839
Az anyai viselkedés kivitelezésének mechanizmusa	840
A szülői gondoskodás agyi szubsztrátuma emberben	841
Módosítva a következő cikkből: James E. Swain (2011) The human parental brain. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 35:1242–1254.	
A gondoskodó humán szülők agyában bekövetkező változások: fMRI kísérletek	842
Shir Atzil, Talma Hendler and Ruth Feldman (2011) Specifying the Neurobiological Basis of Human Attachment: Brain, Hormones, and Behavior in Synchronous and Intrusive Mothers. Neuropsychopharmacology 36, 2603–2615.	
Postpartum depresszióban érintett agyterületek	843
(Pl. az anterior cinguláris cortex - ACC) Heidemarie K. Laurent, Jennifer C. Ablow (2012) A cry in the dark: depressed mothers show reduced neural activation to their own infants cry. Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 7:125-134.	

Szülés utáni (postpartum) hangulatváltozások tünetei	844
Anyák viselkedési és fiziológiai változásai	845
Az anyai motiváció és viselkedés molekuláris alapjainak a vizsgálata	846
<ul style="list-style-type: none"> • Az anyák agyában bekövetkező génexpressziós változások felderíthetőek. • Rendszerbiológiai eszközökkel egyszerre az összes gén vizsgálata lehetséges. • Pl.: Az mRNS szinteket összehasonlítása a hypothalamus preoptikus területén mikroarray technikával 9 nappal a szülést követően 	
Az amylin nevű neuropeptid indukálódik anyaállatok preoptikus területén	847
Az amylin mRNS szintek változása anyapatkányokban	848
10.4. SZOCIÁLIS VISELKEDÉSEK	849
Szociális viselkedések mozgatórugói	850
Szociális viselkedések és tükörneuronok	851
<ul style="list-style-type: none"> • Már a 19. század végén születtek motoros tudatelméletek a pszichológiában, spekulációk a beleélés motoros utánmozgási alapról • Tükörneuronok: utóbbi 10 évben, saját sejtek, amelyek saját mozgásra és látott mozgásra egyaránt reagálnak 	
A tükör neuron premotoros F5 terület a majom agyban Rizzolatti	852
Majom tükörneuron reagálásai a kéz látott és eltűnő mozgásainál	853
<ul style="list-style-type: none"> • Látott: a cél elérése a döntő, az „üres mozdulatra” nem reagál • Eltűnő kéz a mozdulat végén: itt is megvan a reakció 	
Kérgi aktivitás harapás megfigyelésekor	854
<ul style="list-style-type: none"> • Saját fajnál – majom • Nagy a motoros kéreg aktivációja, de még nagyobb az aktiváció az asszociációs parietális kéregben <p>Hasonló fMRI adatok érzelmet mutató arcnál is megfigyelhetők: a tükörneuronok mások megértésének fontos szubsztrátumai lehetnek.</p>	
Példa szociális viselkedés hormonális szabályozására	855
Páráskor felszabaduló oxytocin szerepe préri pocok monogenitálásának kialakulásában	856
Oxytocin szerepe nőstény préri pocok monogenitálásának kialakulásában	857

Oxytocin receptor eloszlása nőstény préri és hegyi pocokban **858**

A vadászatkor fellépő agresszív viselkedés neuroanatómiája **859**

- Elektrofiziológiai adatok szerint a laterális hypothalamusban (LH) levő neuronok agressziókor monoszintaptikusan gerjesztik a középagyú tegmentumot.
- A tegmentum pedig direkt kapcsolatban van a motoros rendszerekkel.
- Az LH-t a limbikus rendszer többféle eleme serkentheti

A vadászatkor fellépő védekező viselkedés neuroanatómiája **860**

- A védekező reakciók kezdeményezése a mediális hypothalamusban (MH) iniciálódik. Ebben a limbikus rendszer, azon belül is főleg az amgdala játszik szerepet.
- Az MH a periaqueductális szürkeállomány egy területét aktiválja, ami közvetlenül serkenti a motoros és autonóm központokat.

11. AZ IDEGRENSZER PSZICHIÁTRIAI MEGBETEGEDÉSEI **861**

11.1. A SZORONGÁS **862**

Egy emocionális állapot, amit valós vagy vélt veszély képzete vált ki.

Fiziológiás szorongás:

- Egy normális adaptív válasz stresszes események esetén.
- Alapvetően hasznos, mert emeli a teljesítményt.
- Tranziens jellegű, a stressz elmúltával véget ér.
- Pl.: lámpaláz, vizsgadruk

Patológias szorongás:

- Hosszan tart, a stressz elmúltával is.
- Kezelést igényel.
- Pl. pánikroham, túlzott félelem, rémálmok

Patológias szorongás fajtái **863**

- Általános szorongás (generalised anxiety disorder)
- Szociális szorongás (social anxiety disorder)
- Poszttraumás stressz
- Pánikrohamok
- Rögeszmés aggodás (obsessive compulsive disorder)

A szorongás neurobiológiája **864**

Érintett agyterületek:

- Amygdala
- Neocortex
- Hippocampus
- Hypothalamus

Neurokémiai elméletek:

- Noradrenalin
- Szerotonin
- GABA

Anxiolitikumok in vitro tesztelése **865**

GABAA receptor kötődés

GABAB receptor kötődés

.Benzodiazepine receptor kötődés

.Serotonin (5-HT1A) receptor kötődés

.Serotonin (5-HT1B) rec

Reptor kötődés

11.2. HANGULATZAVAROK **866**

- kórosan emelkedett hangulat: mánia

- kórosan csökkent hangulat: depresszió
- mánia és depresszió váltakozása: bipoláris depresszió
- enyhe, tartós depresszió: disztímia
- évszaki változás: szezonális depresszió
- kimerülés, veszteség, csalódás, gyász: „neurotikus (reaktív) depresszió”
- testi betegségek (sztrók, infarktus, anémia, demencia) okozta depresszió: organikus depresszió
- testi tünetek az előtérben: maszkírozott (larvált)

Mániás epizód

867

- Kórosan és állandóan emelkedett expanzív vagy izgatott hangulat, melyet nem kémiai szer vagy testi betegség okoz
- Tünetek: Felfokozott önértékelés, beszédkésztetés, gondolatrohanás, kritikátlan viselkedés, figyelem terelhetősége, csökkent alvási igény és figyelemkoncentráció

Depressziós epizód

868

- Deprimált hangulat
- Érdeklődés csökkenése (rezignáltság)
- Örömtelenség (anhedónia)
- Energiavesztés, fáradékonyság, aktivitás csökkenés
- Figyelemzavar
- Önértékelés és önbizalom csökkenés
- Bűnösség és önvád
- Önkárosítási gondolatok és késztetések
- Alvászavar
- Étvágycsökkenés
- Fájdalmak

A depresszió kóroktana

869

Neurokémiai változások: szerotonin, dopamin, neuroendokrin rendszerek diszregulációja

- monoamin hipotézis:

pro: a használatban levő gyógyszerek jelentős része monoamin oxidáz vagy felvétel gátló.

kontra: a gyógyszerek csak több hét után kezdenek hatni.

- neuroendokrin hipotézis:

a depresszió kialakulásában a HPA tengely, vagy más neuroendokrin mechanizmus játszik fontos szerepet.

Pszichológiai szemlélet:

–az anyai támasz elégtelensége, az önértékelés bizonytalansága, az agresszió kezelés gyengesége

–diszfunkcionális attitűdök és percepciók torzítások, hibás tanulás

–az interperszonális viselkedés zavara, elégtelen szocializáció

11.3. A SZKIZOFRÉNIA DIAGNÓZISA

870

Pozitív tünetek

- Összefüggéstelen gondolkodás
- Érzékcsalódások
- Téveszmék
- Szétesett viselkedés
- Deperszonalizáció
- Derealizáció
- Befolyásolhatóság

Negatív tünetek

- Érzelmi elsivárosodás
- Indítékszegénység
- Alógia
- Apátia
- Szociális elzárkózás
- Szexuális aktivitás csökkenése

Féléves fennállás

Más betegség kizárható

Kóroktani elméletek

871

- Öröklés (családi halmozódás, ikervizsgálatok)
- Idегfejlődési zavar (méhen belül, kisgyermekkorban)
- Neurobiológia (biogén aminok, dopamin!)
- Neuropatológia (agyi anyagcsere, szerkezeti változások)
- Immunológia (vírus)
- Pszichodinamika (pszichotikus regresszió)
- Családi okok
- Szociológiai (réteghelyzet, címkézés)
- Multikauzalitás (biológiai, pszichológiai, szociológiai)

Kezelés

872

Nagy testi kúrák (altatás, görcs, kóma)

Gyógyszerek (dopamin-blokkolók)

- 1.Első generációs (mozgásszervi mellékhatások)
- 2.Második generációs (csökkent mellékhatás)
- 3.Harmadik generációs

Pszichoszociális kezelések

1. Családterápia
2. Önsegítő szerveződés
3. Egyéni és csoport pszichoterápia
4. Non-verbális terápiai (zene, tánc, kreatív)

A szkizofrénia kimenetele

873

- Tünet- és panaszmentesség

- rehabilitáció – munkaképesség
- támogatással szociális beilleszkedés
- időszakosan visszatérő romlás
- folyamatos rosszabbodás

11.4. AGRESSZÍV VISELKEDÉS

874

- Cél: egy másik egyedben kárt tegyünk, vagy neki kellemetlenséget okozunk.
- Emberben a túlzott agresszió: “violent,” “hostile,” “agitated,” “impulsive,” “pathologic aggressive.”
- Állati agresszió fajtái:
 - Vadászati ösztön (más fajra irányul)
 - Önvédelem (védekezési düh (defensive rage) vagy félelem-okozta támadás (fear mediated attack))
 - Anyai agresszió
 - Kölykök megölése
 - Szociális agresszió (hasonló fajtásra vonatkozó agresszió): dominancia harcok, területjelölés, testtartások, vicsorgás stb.

Az agresszió neurobiológiája

875

Érintett agyterületek:

- Bulbus olfactorius
- Amygdala
- Hypothalamus
- Periaquaktális szürkeállomány

Neurokémiai elméletek:

- Szerotonin
- Vazopresszin (szociális)
- Nitrogén-monoxid
- Tesztoszteron

Agresszió és tesztoszteron

876

Számos fajban hímek esetén sok esetben korrelál az agresszió mértéke a vér tesztoszteron hormonszintjével.

- Szezonális változás
- Egyedfejlődés alatt (pubertással nő)
- Egyéni varianciák

12. ÁLLATOK VISELKEDÉSI VIZSGÁLATA HUMÁN BETEGSÉGEK MODELLEZÉSÉRE 877

Az emberi viselkedés állatmodelljei 878

Cél: Az emberi viselkedés, gyakran a kóros emberi viselkedés egyes aspektusainak megértése

Eszköz: az állati viselkedés vizsgálata jól kontrollált körülmények között

A leggyakrabban vizsgált viselkedések:

- 1.Szorongás
- 2.Depresszió
- 3.Psychózis
- 4.Fájdalom
- 5.Memória, tanulás
- 6.Agresszió
- 7.Játék
- 8.Empátia

12.1. ALAPVETŐ VISELKEDÉSI TESZTEK – AVAGY AZ EGÉR/PATKÁNY „HÁZIORVOSI” VIZSGÁLATA 879

Cél:

1.Olyan abnormalitások felfedése, melyek akadályozzák a kifinomult viselkedési teszteket.

Pl.: vakság, süketség, mozgásszervi rendellenességek

2. Ötletadás további tesztelésre

Formanyomtatvány 880

Fizikai megjelenés 881

- Bajuszvesztés
- Kopasz foltok a testen
- Piloerekción
- Szem, lábak és a farok vizsgálata

Bajusz minőségének vizsgálata 882

Általános reaktivitás 883

- A törzs izomtónusa
- Aktivitás-passzivitás
- Megközelítésre adott válasz
- Menekülés megfogásra

Normális izomtónus 884

Fokozott izomtónus 885

Megközelítésre adott normális válasz 886

Szokatlan menekülési kísérletek	887
Testtartás és reflexválaszok	888
•A törzs meggömböritése	
•Kiegyenesedési (righting) reflex	
•Az első lábak proprioceptive pozícionálása	
•A hátsó láb visszahúzása	
•Szemhéj reflex	
•Bajuszválasz	
•Fül elmozdítása érintésre	
Kiegyenesedési (righting) reflex	889
A hátsó láb visszahúzása	890
Fül elmozdítása érintésre	891
Látás és hallás vizsgálata	892
•Felszínre helyezés	
•Pupillareflex	
•Hirtelen hangra megdermedés	
Letevés vizuális kontrollja	893
Izomerősség tesztelése	894
1. Fogási erősség	
2. Forgódobon való fennmaradás képessége (rotarod test)	
Alap viselkedési tesztek	895
•Viselkedés egy üres ketrecben:	
–Általános megjelenés, testtartás, járás	
–Jelen vannak a normális viselkedések?	
•Tér felderítése, thigmotaxis (fal mellett tartózkodás tendenciája), ásás, tisztálkodás, ágaskodás, harapás	
–Megjelennek abnormális viselkedések?	
•Lefagyás, vad futások, sztereotíp (ismétlődő) mozgások, rohamok, túlzott vakaróztatás	
Viselkedés arénában (open field test)	896
Mért paraméterek: bejárt összes terület, hol mennyit tartózkodik, egyéb viselkedések aránya (pl. ágaskodás, tisztálkodás)	
Provokált harapás	897
Az állatmodellek érvényessége	898
•Megbízhatóság: egy egyénben mindig ugyanazt mérjük (vagyis kis szórással,	

legalábbis ha nincs időfüggés).

Két eset: ugyanaz a kísérletező többször egymás után, vagy több kísérletező egymáshoz viszonyítva.

•Hasonlóság: az állat adott körülmények között az emberhez hasonlóan viselkedik.

•Prediktív érték: az a pontosság, amivel az állatból nyert adatok alkalmazhatóak az emberre nézve.

•Konstrukciós validitás: a viselkedés mögött meghúzódó mechanizmusok hasonlósága.

•Általánosíthatóság: annak a mértéke, hogy az adott teszt eredménye mennyire általános emberi viselkedést jellemez.

Az állatkísérletek skálázása

899

- A feladat ne legyen se túl könnyű, se túl nehéz
- Az állatok eredményei széles spektrumban mozogjanak

Világos-sötét doboz (light dark box test)

900

- A szorongás gyakran alkalmazott tesztje
- Az aggódó / szorongó állat a sötét részben tartózkodik többet
- Az anxiolitikumok növelik a világos térrészbe való belépések számát és az ott tartózkodás időtartamát
- A teszt skálázásának módja: a megvilágítás mértéke

12.2. A SZORONGÁS VISELKEDESI TESZTJEI

901

.Feltétlen (spontán) válaszon alapuló módszerek:

oExplorációs aktivitás

- Világos-sötét doboz
 - Emelt keresztpalló teszt (elevated plus-maze)
- oIsmeretlentől való szabadulás
- Üveggolyó eltemetés (marble burying test)

oSzociális viselkedés

- Szociális interakciók
- Izoláció indukálta agresszió
- Kölykök ultrahangos vokalizációjának mérése

.Feltételes (tanult) válaszon alapuló módszerek:

oKonfliktus modellek

- Vogel féle büntetett ivás (punished drinking)
- Keller Seifter féle büntetett evés teszt

Emelt keresztpalló teszt

902

- A teszt alapja:

Az explorációs igény (kíváncsiság) és a nyílt terektől való félelem ellentéte

-Mért paraméterek (időtartam 5 perc):

Nyílt, illetve zárt karokba belépés száma, a nyílt, illetve zárt karokban tartózkodás ideje

- Az aggódó / szorongó állat a zárt részben

tartózkodik többet - Az anxiolitikumok növelik a nyílt térrészbe való belépések számát

és az ott tartózkodás időtartamát	
- A teszt skálázásának módja	
1. A megvilágítás mértéke	
2. A keresztpalló magassága	
Szociális interakciók	903
Vogel féle büntetett ivás	904
- A teszt alapja: Szomjas állatok ivás közben időnként elektromos sokkot kapnak.	
- Mért paraméterek: Az ivások száma	
- Az anxiolitikumok növelik a büntetés elfogadását	
A szorongás tesztjeinek eltérő felhasználásai	906
.Patológiás szorongás - mCPP-indukálta szorongás	906
Az mCPP - [1-(3-chlorphenyl) piperazine] a trazodon nevű antidepresszáns szer metabolitjaként lett felfedezve.	
Az mCPP (7 mg/kg i.p. 20 perccel a teszt előtt) hatásai:	
- hypophagia	
- hypolokomóció	
- a szociális interakciók gátlása	
- az explorációs aktivitás csökkentése	
- növeli a szorongás mértékét annak tesztjeiben	
Ezen szimptomák antagonizálásának vizsgálata felhasználható anxiolitikumok tesztelésére	
A szorongás tesztjeinek felhasználása a háttérmechanizmusok megértése céljából	907
Az amygdala és a szorongás	
•c-Fos induction upon exposure to anxiogenic stimuli (Hale et al., 2006; Knapska et al., 2007)	
•Stimulating the BLA increases anxiety : GABA antagonist bicucullin infusion into the BLA (Sajdyk et al., 1999, 2002; Spiga et al., 2006)	
•Suppressing the BLA decrease anxiety : glutamate blocker infusion into the BLA (Sajdyk et al., 1997)	
A ventrális hippocampusból származó BLA bemenetek optogenetikai stimulációja	908
Az optogenetikailag stimulált ventrális hippocampális bemenet a bazolaterális amygdalába szorongásos viselkedést vált ki	909
12.3. DEPRESSZÍV VISELKEDÉS	910
Antidepresszánsok in vitro tesztelése	911
•Monoaminok visszavételének tesztelése: [3H] noradrenalin, vagy szerotonin szinaptoszómákban való felvételének gátlása	

- Monoamin receptorokhoz, illetve transzporterekhez való kötődésének mérése
- Monoamin receptorokon keresztül történő cAMP felszabadulás mérése

A depresszió állatmodelljei

912

A rezignáltság tesztelése:

- Farkon lógatás (tail suspension test; egér)
- Kényszerített úszásteszt (forced-swim test; egér, patkány)
- Tanult tehetetlenség (learned helplessness; patkány)
- Egér leölése (muricide behavior; patkány)

Az anhedónia tesztelése:

- Cukor preferencia teszt

Farkon lógatás (tail suspension)

913

Cél és indoklás:

- Egerek elkerülhetetlen stressz okozta mozdulatlansága a humán depressziósok kétségbeesésének modellje lehet.

Az eljárás:

- Egereket a farkuknál fogva lógatunk. Kezdetben küzdenek, majd mozdulatlanul lógnak.

Kiértékelés:

A tesztet 6 percen át végezzük. Akkor tekintjük az állatot mozdulatlanul, ha 1 percen át nem mozdul. Antidepresszánsok hatására az állatok később válnak mozdulatlanul.

Porsolt féle kényszerített úszás teszt

914

Az eljárás:

- Naiv állatokat úsztatunk olyan átlátszó hengerben (pl. nagy mérőhengerben), ahonnan nem tudnak elmenekülni.
- Kezdetben az állatok aktívak, úsznak, küzdenek, de aztán egyre inkább csak mozdulatlanul lebegnek.

Kiértékelés:

- A 15 perc úszás utáni másnap kell elvégezni a tesztet, és 5 percen át mérni az aktív mozgások és a passzivitás arányát.
- Az antidepresszánsok növelik az aktív mozgások arányát.

Depresszió kiváltása állatokban

915

- Neonatalis clomipramin kezelés (egér, patkány)
- Anyai szeparáció (rágcsáló, főemlős)
- Krónikus enyhe stressz (pl. nedves alom, megbillentett ketrec, váltakozó napi fényciklus)

Tanult tehetetlenség (learned helplessness)

916

Cél és indoklás:

- Az elkerülhetetlen elektromos sokknak kitett állatok később akkor sem menekülnek el, ha erre lenne lehetőségük. Ez az elkerülhetetlen stressz okozta rezignáltság a humán depressziósok kétségbeesésének modellje lehet.

Az eljárás:

- Apparátus: rácsozott aljú ketrec, amibe becsúsztható egy menekülő platform.

- Tréning: Egy órán át percenként 10 áramütés (0,7 mA) a menekülő platform nélkül.
 - Teszt: A platform behelyezése mellett 0,4 mA áramot adunk 10 s-on át.
- Tíz ilyen áramütést adunk 20 s-os szünetekkel.

Kiértékelés:

- Antidepresszánsok csökkentik a tanult tehetetlenséget, azaz nő a platformra menekülés aránya.

12.4. PSZIHÓTIKUS VISELKEDÉS 917

A szkizofrénia állatmodelljei 918

- Agresszív viselkedés (hőrcsög): csipesszel való érintés hatására harapás, vokalizáció
- Sztereotíp viselkedés (patkány, egér): ismétlődő, céltalan mozgások
- Rejtőzködés (Sigmoidon hipidus – „cotton rat”) – neuroleptikumok hatására csökken a rejtőzködés
- Katalepszia (vagy viaszhajlékonyság) rágcsálókban
- Kondicionált elkerülés válasz (conditioned avoidance responding)
- Inger gátlása előingerrel (prepulse inhibition), pl. megdermedési (startle) reflex gátlása kisebb hangerejű ingerrel
- Ásítás gátlása
- Péniszerekció gátlása
- Apomorfín-indukálta kényszeres viselkedés gátlása
- Amfetamin- vagy PCP-indukálta túlmozgás gátlása

Sztereotíp viselkedés 919

Felületek szaglászása
Hétsó lábra állás (rearing)
A ketrec falának nyalása

Kondicionált elkerülés válasz (conditioned avoidance responding) 920

Egy állatot egy 2 kompartmentes dobozban semleges kondicionált ingerrel (fény vagy hang) ingereljük, amit rövid késéssel egy averzív feltétlen inger (pl. áram) követ. Az állat elkerülheti az averzív ingert, ha átmegy a másik dobozba a feltételes reflexet követően, amit az állatok könnyen megtanulnak.

Anti-pszichotikumok hatására a feltétlen válaszra adott inger változatlan, de a menekülés elmarad. Ez a hatás specifikus, sem anxiolitikumok, sem antidepresszánsok nem adják.

Egy gyakran alkalmazott verziója a Cook-féle oszlopra mászó berendezés (pole climbing apparatus).

Inger gátlása előingerrel (prepulse inhibition) 921

Az inger gátlásának deficitje összefügghet az információ értelmezésének

csökkent képességével, ami jellemzi a szkizofréniát.

12.5. FÁJDALOM MODELLEK **922**

A fájdalomtól szenvedő állat viselkedése **923**

- Csökkent általános aktivitás
- Abnormális testtartás felvétele, hajlott hát, izommerevség
- Tisztálkodás (grooming) elmaradása, vagy túlzott tisztálkodás, esetleg a fájdalom célzott területén
- Csökkent táplálék és italfogyasztás
- Súlyvesztés (akár a testsúly 20-25%-al való csökkenése)
- Testhőmérséklet változása
- Légzési frekvencia változása
- Érintésre adott abnormális válasz (visszahúzódás, vokalizáció, légzési frekvencia változása)
- Fogcsikorgatás (pl. nyúlnál, szarvasmarhánál)
- Aggresszió saját magával szemben
- A fájó testrész visszahúzása (pl. tail flick)
- Bandzsítás (pl. menyétnél)
- Az elérhető testrészek tisztítása, nyalogatása

Fájdalom modellek **924**

- HAFFNER farokcsípéses tesztje: a farok tövére (1 cm-re a törzstől) érfogót teszünk. A latenciát mérjük, hogy mikor kezdi el az állat harapni az érfogót vagy a saját farkát.
- Forró lemez (hot plate) teszt: egyre növekvő hőmérsékletű tálcán mérik a hátsó talpak nyalogatásának, majd az ugrálásnak a kezdetét.
- Fogpulpa stimuláció (nyúl)

Fájdalom modellek 2. **925**

- Gyulladás méretének mérése. A gyulladás kiváltása a hátsó mancsba injektált gyulladáskeltő anyaggal történik, pl.
 - élesztő extraktum
 - Freund's adjuváns (komplett adjuváns: olajban szuszpendált mycobaktérium)
 - carrageenan (tengeri hínárból izolált emésztetetlen poliszacharid)
- Talp nyomásteresztje (paw pressure test – Randall-Selitto teszt): Egyre növekvő nyomás mellett nézzük, hogy mikor kapja el a lábát az állat. A teszt érzékenyíthető, ha előtte gyulladást váltunk ki az állat mancsában a fenti módszerek valamelyikével.
- Vonaglás teszt (writhing test): fájdalmas anyag (pl. ecetsav injekció a hasüregbe) hatására a hátgörbítések frekvenciájának mérése –betiltva 2004-ben.

Fájdalom modellek 3. **926**

- Farok elmozdítás (tail flick) sugárzó hő hatására: a hőszugárzásnak kitett farok elmozdításának ideje
- Farok bemártásos (tail immersion) teszt: forró vízbe mártott farok elrántásának

latenciája

- Rács-sokk teszt (grid shock): a vokalizáció, és az ugráló mozgás kezdetének mérése, miközben az állatok egyre nagyobb elektromos kisülésnek kitett rácson állnak.
- A fark elektromos stimulációja

Perifériásan és centrálisan ható fájdalomcsökkentő szerek

927

Perifériásan ható analgézikumok tesztelésére alkalmasabb tesztek:

- HAFFNER farkcsípéses tesztje
- Fogpulpa stimuláció
- Farak elmozdítás (Tail flick) sugárzó hő hatására
- Farak bemártásos teszt
- A fark elektromos stimulációja

Centrálisan ható analgézikumok tesztelésére alkalmasabb tesztek:

- Forró lemez (hot plate) teszt
- Rács-sokk (grid shock) teszt

A krónikus fájdalom modelljei

928

- Izomba injektált formalin teszt: az érintett láb használatának mellőzése, illetve nyalogatása, harapása
- Neuropátiás fájdalommodellek
- Perifériás idegek ligatúrái, pl. az L4 gerincvelői ideg érző szárának lekötése: allodynia és hiperszenzitivitás mérése a fenti akut tesztekkel

12.6. MEMÓRIA ÉS TANULÁSI VISELKEDÉS

929

Feladattípus

Állatmodell

Térbeli memória feladatok

Morris-féle vízi labirintus (water maze)

Csillagkarú labirintus szárazon vagy vizen (radial arm maze)

Kontextushoz kötött memória

Félelemhez való kondicionálás (fear conditioning)

Passzív elkerüléssel tanulás (passive-avoidance learning)

Rövid távú memória tesztelése

Y-labirintus

T-labirintus

Tárgyfelismerés (object recognition)

A memória fajtái

930

Tanulás mérése: az Alzheimer kór modellei

931

Az Alzheimer kór transzgén egérmodellei: Amyloid- β -t és Tau-t kifejező transzgén egerek

Morris-féle vízi labirintus (water maze)

932

Cél és indoklás:

- A térbeli memória tesztelése.

Az eljárás:

•Az állatot egy nagy kerek medencébe helyezzük, ahol meg kell találnia egy felszín alatti platformot, amire ráállva megmenekül a további úszástól. A teszt részletes elrendeződésétől függően az állat 3 stratégiát követhet:

1. emlékszik a saját mozdulataira, amik szükségesek a platform megtalálásához (praxic strategy).
2. a medencén belüli vizuális jeleket használ a tájékozódáshoz (taxic strategy).
3. távoli azonosító pontokat használ, amik nem sokat változnak a mozgásához képest (spatial strategy).

Kiértékelés:

- Mérjük az időt, ami alatt az állat megtalálja a platformot. Illetve azt az próbálkozásszámot, ami a platform gyors, rutinszerű megtalálásához szükséges.

Passzív elkerüléssel tanulás

933

Cél és indoklás:

- A rövid távú, vagy hosszú távú epizodikus memória.

Az eljárás:

- Az állatnak 2 tartózkodási lehetősége van, az egyiket természetes módon jobban preferálja, mert az sötétebb, vagy egy aréna szélén van.
- Tréning (kondicionálási szakasz): Amikor az állat belép a preferált térrészbe, akkor áramütést kap. Vagyis az állat megtanulja, hogy abban a térrészben való tartózkodása negatív következményekkel jár. A teszt megfelelő szenzitivitása érdekében egy viszonylag enyhe áramütésre van szükség.
- Tesztelési fázis: az állatot bizonyos idő elteltével ismét a készülékbe, konkrétan a nem preferált térrészbe helyezzük, és a preferált térrész (ahol viszont korábban az áramütést kapta) elkerülését figyeljük, vagyis mérjük azt az időt, amíg nem megy ki a nem preferált területről.

Kiértékelés:

- Az állat memóriája arányos a nem preferált részben való tartózkodás időtartamával.
- A tréning után eltérő idővel végzett teszt lehetővé teszi a rövid, vagy hosszú távú memória mérését.
- Mérhető a teszttel az állat természetes kognitív képessége, vagy drogok arra kifejtett hatása.

Passzív elkerüléssel tanulás típusai

934

12.7. AZ AGRESSZIÓ MODELLJEI

935

- Saját ketrecbe behatoló elleni agresszió
- Fiatal patkányok játék közbeni agressziója

- Anyai agresszió
- Izoláció-indukálta offenzív viselkedés
- Agyi elektromos stimuláció által kiváltott agresszió

Fajttárssal szembeni agresszió indukciója **936**

oPatkányok és egerek ketrecükben egyedül való tartása agressziót okoz.
oIzoláció az egyedfejlődés különböző időszakában (anyai szeparáció, fiatal kori, ill. felnőttkori izoláció) is agressziót vált ki, melyek egymástól természetükben különbözhetnek.

Rágcsálók agressziójának mérése **937**

Saját ketrecbe behelyezett idegen fajtárs megtámadása (intruder test)

Kivitelezés:

- A támadás latenciájának mérése
- Az 5 perc alatt bekövetkező támadások száma
- A támadások természetének elemzése (pl. hova irányul a harapás)

12.8. RÁGCSÁLÓK KÖZÖTTI JÁTÉKOS VISELKEDÉS **938**

Mérése:

- Tarkóra irányuló kontaktusok
- Az erre adott pozitív válaszok száma
- A test teljes körbefordulásának száma

Bizonyíték, hogy a fiatal állatok szeretnek játszani:

- Az állatok helypreferenciát alakítanak ki olyan térrészre, ahol korábban játszottak.
- Ha játék a jutalom, egyszerűbb feladatokat végrehajtanak (pl. labirintuson való áthaladás)

A játékos viselkedés mérése **939**

Tarkóra irányuló kontaktus

Tarkókontaktusra adott pozitív válasz

A test teljes körbefordulása

Az egymással való játék neurobiológiája **940**

- Több szubkortikális terület
 - Thalamus / Szomatoszenzoros rendszer
 - Bazális ganglionok
 - Limbikus rendszer
- A cortex inkább gátló szereppel bír.

Egyelőre számos a megválaszolatlan kérdések száma **941**

- Faj és fajtakülönbségek?
- Vannak a játékért felelős gének?
- Számít az anyai gondozás minősége?
- Vannak az állatok között olyan egyéni különbségek, aki a személyiségükből adódik?
- Felhasználható lesz a játék elemzése betegségmodellként? (Pl. autizmus,ADHD –

attention deficit disorder, gyerekkori depresszió, antiszociális és erőszakos viselkedés)

12.9. EMPÁTIA PATKÁNYOKBAN

942

•Az emberi szociális viselkedést egy másik személy iránti empátia vezérelheti.

Van ennek megfelelője rágcsálókban?

.Mi az empatikus viselkedés?

.Segíteni valakinek akkor is, amikor erre nincsen okunk, legfeljebb a társadalom java.

.Fontos megmutatni, hogy nem pusztán utánzásról (emotional contagion) van szó.

Hogyan tesztelhető az empatikus viselkedés?

943

.Egy fogságban szenvedő társ kiszabadítása

.Kontrollok:

-Üres ketrec kinyitása (nem történik meg)

-Játékállat kiszabadítása (nem történik meg)

-Csokoládét tartalmazó ketrec kinyitása (megtörténik, de nem nagyobb sebességgel, mint a társé)

-Ketrec kinyitása, ha utána nem lehet a 2 állat kontaktusban (hogy ne tudjanak pl. játszani)

-Ketrec kinyitása, ha nem szenved az ott lévő állat (nem történik meg)

Eredmények

944

.A ketrec kinyitásának átlagos ideje: 6.9 ± 2.9 nap.

.A nyitáshoz szükséges, hogy ismerjék egymást, előtte 2 hetet együtt töltsenek. Ebben az esetben egy más fajta (Wistar vs. Sprague-Dawley) kiszabadítása is megtörténik.

.A patkányok tanulnak: a napok előrehaladásával egyre több állat nyitotta ki a ketrecet, és a nyitás sebessége nőtt

.A ketrec kinyitásának módszere:

-Kezdetben oldallal vagy fejjel, később már csak fejjel

.A nőstény patkányok empatikusabbak:

-Nagyobb arányuk (100%) lesz ajtónyitó

-Gyorsabban nyitnak

.Egy nemen belül a más tesztekben bátrabb állatok jobb ajtónyitók.

Konklúzió és jövőbeli lehetőségek

945

•A kíváncsiságból vagy véletlenül nyitás az idővel nem nőtt volna, jutalom minden formája ki lett zárva, így emocionális motiváció lehet a háttérben, hogy csökkentse a társa kellemetlen körülményeit.

•A közösség szempontjából hasznos lehet az empátia, így evolúciósan előnyös lehetett a kialakulása.

•A kialakított modell lehetőséget ad az empátia agyi mechanizmusának (neurobiológiájának) a megismerésére.