



A szinaptikus kapcsolatok szerepe a fizioiógias és patoiógias talamikus oszcillációk kialakításában

Bús Bálint, Antal Károly, Emri Zsuzsa

Állattani Tanszék, Eszterházy Károly Egyetem, Eger

Kivonat

A talamusz sejtípusai többféle fizioiógias és patoiógias oszcilláció kialakításában játszanak fontos szerepet. A patoiógias aktivitások közül az abszensz epilepszia a legismertebb, az erre jellemző szinkron 3–4 Hz-es aktivitás farmakoiógiai és genetikai háttéréről tudunk a legtöbbet. A talamikus kapcsolatrendszer szerepe az abszensz roham kialakításában kevésbé feltárt és kísérletesen nehezen vizsgálható, ezért realiztikus modell segítségével tanulmányoztuk. A NEURON programozási környezetben hoztunk létre egy 30 talamokortikális és 30 retikuláris sejtől álló hálózatot, melynek kapcsolatait úgy alakítottuk ki, hogy összhangban legyenek a kísérleti eredményekkel, majd a modellben a serkentés-gátlás egyensúlyának változtatásával, illetve a kapcsolatok topográfiajának módosításával az alváásra jellemző orsó aktivitást patoiógias 3–4 Hz-es folyamatos oszcillációvá alakítottuk át. Reprodukáltuk a kísérletes eredményeket, melyek szerint a retikuláris sejtek közötti gátlás csökkenése vagy a talamokortikális sejtekre érkező gátlás növekedése egyaránt patoiógias 3–4 Hz-es oszcilláció kialakulását segítheti elő. Ezen felül kimutattuk, hogy az aktivitás kialakítása szempontjából nemcsak a serkentés-gátlás aránya, hanem a különböző kapcsolatokkal rendelkező sejtek elhelyezkedése is fontos. Ha az intraretikuláris gátlást nem kapó sejtek egy csoportban helyezkedtek el, az az orsó aktivitás fennmaradásának kedvezett, míg az erős gátlást kapó talamokortikális sejtcsoport a folyamatos oszcilláció kialakulását segítette elő. Modellünk amellett, hogy sikeresen reprodukálta a kísérleti eredményeket, rávilágított arra, hogy a talamikus aktivitás szempontjából a sejtek kapcsolatrendszere is fontos szerepet játszik. Azonos mértékű változás a talamuszon belüli gátló hatásokban a kapcsolati hálótól függően orsó aktivitást és folyamatos 3 Hz-es oszcillációt is kialakíthatott.

Kulcsszavak: abszensz roham, alvási orsó, GABAerg gátlás, retikuláris neuron, talamokortikális sejt

Synaptic connections shape physiological and pathological thalamic oscillations

Thalamic cells maintain several types of physiological and pathological oscillations. The most widely studied pathological thalamic activity is the spike and wave discharge, a 3–4 Hz oscillation emerging synchronously in thalamic and cortical areas during absence seizures. The contribution of different voltage- and ligand-gated currents to this activity is well characterized, while the role of intrathalamic connections in shaping this activity is less understood, since experimental reorganization of these connections is difficult. Therefore we used a realistic computer model of 30 thalamocortical and 30 reticular neurons in the NEURON modeling environment and by changing the ratio and topography of inhibitory and excitatory inputs we revealed mechanisms transforming the physiological spindle activity to a pathological 3–4 Hz oscillation. Genetic modifications leading to absence epilepsy showed that decreased inhibition among reticular neurons and increased inhibition of thalamocortical cells supported the development of continuous 3–4 Hz oscillation. Our model reproduced these results and also showed that the transformation depended not only on the ratio of inhibitory and excitatory contacts but also on their topography. Grouping the reticular cells that did not receive intrareticular inhibition maintained spindle oscillation while grouping thalamocortical cells receiving strong reticular inhibition had the opposite effect, it helped the development of 3–4 Hz oscillation. Our model not only reproduced experimental results but also predicted a critical role of intrathalamic connections in the maintenance of thalamic oscillations.

Keywords: absence epilepsy, GABAerg input, nucleus reticularis thalami, spindle oscillation, thalamocortical cell

Emri Zsuzsa

Eszterházy Károly Egyetem, Állattani Tanszék, Eger
Dr. Emri Zsuzsa Eszterházy Károly Egyetem Állattani Tanszék,
Eger, Leányka u. 6D, 3300
Email: emri.zsuzsa@gmail.com

A talamikus sejtek ionáramai és kapcsolatrendszere különböző frekvenciájú oszcillációkat tesznek lehetővé [1], amelyek alapját a talamokortikális (TC) és a talamikus retikuláris (NRT) sejtekben is a T típusú Ca^{2+} -áram aktiválódásakor kialakuló alacsony küszöbű Ca^{2+} -potenciálok (LTCP) alkotják [2]. A T-áram a nyugalmi potenciál körüli értéken egy előzetes hiperpolarizáció után képes aktiválódni [3]. A T-áram alapú oszcillációk szerepet játszanak az alvási fázisok kialakításában [1], összefüggést mutatnak kognitív funkciókkal [4], és patológiásan megjelennek abszensz epilepsziában [1, 3, 5] vagy a talamuszt érintő degeneratív betegségeknel [6]. Az abszensz epilepszia gyermekkori epilepsziatípus, jellemzője a ~3–4 Hz-es túskehullám-aktivitás. A roham alatt a TC- és NRT-sejtekből is szinkronizált, ritmikus LTCP-k vezethetők el [3, 5, 7]. A rohamok generalizáltak, hirtelen alakulnak ki, naponta akár több százszor is jelentkeznek, alattuk a beteg elveszti kapcsolatát a külvilággal [3, 7]. Gyógyszeres kezelésére általában ethosuximidet, valproátot vagy lamotrigint használnak [8, 9, 10]. A betegek 50-70%-ánál eredményes a kezelés, a többieknel a rohamok megmaradnak, emiatt a gyerekek kognitív képességei romlanak, esélyük a későbbi tónusos-klónusos rohamok kialakulására pedig nő [7, 9, 10].

Az állatmodellekben a rohamok hátterében Ca^{2+} -csatornák mutációi, a serkentés-gátlás egyensúlyának megbombolása (glutamát- vagy GABA-receptorhoz kapcsolódó mutáció) állhat, bár egyéb egyéges eltérések is kialakíthatják [3, 11]. A neurokémiai eltérések mellett a talamusz és a kérgi régiók kapcsolatainak megváltozását is kimutatták mágneses rezonanciás képalkotással (MRI) és az EEG nemlineáris Granger kauzalitási mutatójának vizsgálatával [7, 12]. A sejtek szinaptikus kapcsolatainak átrendeződéséről keveset tudunk, mivel ennek feltérképezése technikailag nehézkes, irányított változtatása pedig kísérletileg nem megoldott. Ezért realisztikus modellek eredményei segíthetnek feltárni, hogy a talamikus sejtípusok közötti kapcsolatok változása hogyan hat aktivitásukra.

Anyag és módszer

Modell

A szimulációkat NEURON [13] programozási környezetben egykompartmentes NRT- és TC-sejtekből kialakított modellel végeztük [14]. A sejteket leíró egyenletek az alacsony frekvenciájú oszcillációk kialakításához nélkülözhetetlen feszültségfüggő ionáramokat [15, 16] és a

sejtek legfontosabb serkentő (glutamáterg), illetve gátló (GABAerg) szinaptikus áramait tartalmazták [17].

A TC-sejteket leíró egyenlet:

$$C_m \dot{V}_T = -g_L \cdot (V_T - E_L) - I_{TT} - I_h - I_{KL} - I_{Na} - I_K - I_{GABA-AT} - I_{GABA-B}$$

Az NRT-sejteket leíró egyenlet:

$$C_m \dot{V}_R = -g_L \cdot (V_R - E_L) - I_{TR} - I_{Na} - I_K - I_{AMPA} - I_{GABA-AR}$$

A membrán specifikus kapacitása (C_m) mindkét esetben $1 \mu F/cm^2$, a V_T és V_R a TC-, illetve NRT-sejtek membránpotenciálja, g_L és E_L a membránszivárgás konduktanciája és reverz potenciálja, I_{TT} és I_{TR} a T típusú Ca^{2+} -áram a TC-, illetve az NRT-sejtekből, I_h a hiperpolarizációra aktiválódó vegyes Na^+ - K^+ -áram, I_{KL} a szivárgási K^+ -áram, I_{Na} a gyors Na^+ -áram, I_K a késői K^+ -áram, $I_{GABA-AT}$, $I_{GABA-AR}$, I_{GABA-B} és I_{AMPA} a GABA, illetve glutaminsav által aktivált ligandfüggő szinaptikus áramok [14].

A kiindulási hálózat kialakítása

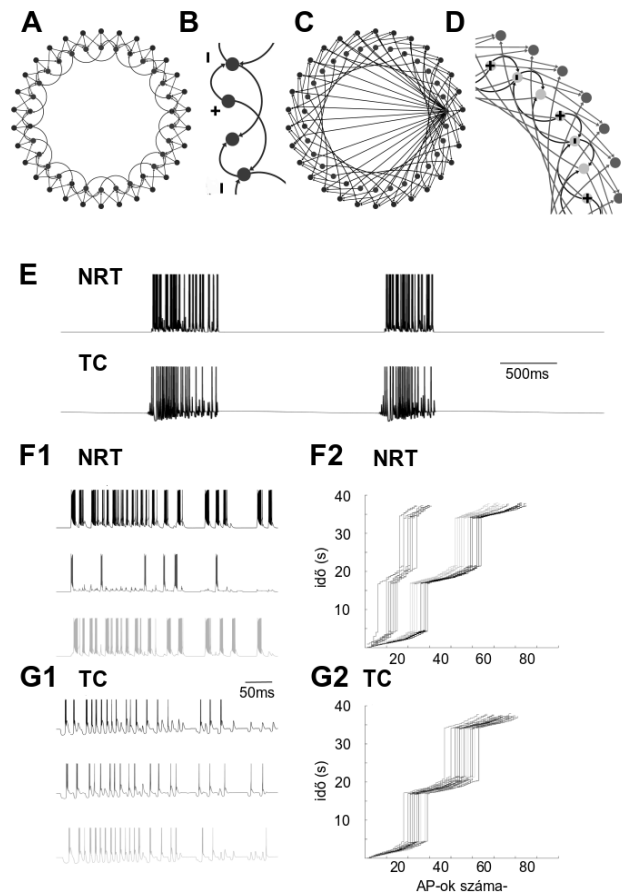
A modellben megvalósított hálózatok kialakításakor Destexhe és munkatársai 4 sejtés modelljét [14] bővítettük 30-30 sejtre úgy, hogy a modell kapcsolatrendszere összhangban legyen a kísérleti eredményekkel. Anatómiai vizsgálatok alapján a TC-sejtek egymáshoz nem kapcsolódnak [18], gátlást GABA-A és GABA-B receptorokat aktiváló NRT-sejtektől kapnak [17, 19]. Az NRT-axonok arborizációja heterogén, néhány NRT-sejt az egyes TC-sejtekre csak 1-2 szinapszist ad, de sok TC-sejttel áll kapcsolatban, míg az NRT-sejtek többsége néhány TC-sejten létesít többszörös szinaptikus kapcsolatot [20, 21]. A TC-sejtek az NRT-sejtekre AMPA típusú glutaminsav-receptorokat aktiváló serkentő bemenetet adnak [22]. A TC-sejtek azt a területet aktiválják a retikuláris magban, ahonnan gátló bemenetüket kapták, de nem ugyanazokat a sejteket [21]. Az NRT-sejtek egymást is gátolják GABA-A receptorokon keresztül [23]. Ezeknek az eredményeknek figyelembe vételével a kiindulási hálózatban az NRT-sejtek mindegyike 3 TC-sejtet gátolt, és $\frac{2}{3}$ -a kapcsolódott másik NRT-sejthez is; minden TC-sejt 3 NRT-sejttel állt kapcsolatban, de nem ugyanazokkal, amelyekből gátló bemenetüket kapták (**1A-D ábra**). Az NRT-sejtek közül az egyik 14 TC-sejtet gátolt, a többi sejthez képest tizedakkora erősséggel (**1C ábra**).

A hálózat módosításai

A hálózat módosításakor az abszensz epilepsziát mutató állatmodellekben kialakított mutációkat szimuláltuk [23,

1. ábra. A kiindulási modell szinaptikus kapcsolatai és aktivitása

A. Az NRT-sejtekre (belső kör) érkező szinaptikus bemenetek: minden TC-sejt (külső kör) serkentő bemenetet ad a -1-gyel, 0-val és +1-gyel nagyobb sorszámú NRT-sejtnak. Bármely három egymást követő NRT-sejtből kettő ad gátló bemenetet a -2-vel és +1-gyel nagyobb sorszámú NRT-sejtnak. **B.** A kinagyított rész mutatja az NRT-n belüli kapcsolatok alapján elkülöníthető sejt típusokat: az NRT-sejtek 1/3-a nem kap gátló bemenetet (+ jel), 1/3 két ilyen nem gátolt sejtől kap gátlást (- jel), a maradék 1/3 pedig két-két gátolt sejtől kap gátlást (jelöletlen). **C.** A TC-sejtekre érkező bemenetek: a TC-sejtek gátló bemenetet kapnak az NRT-sejtektől. A 14-es NRT-sejt minden TC-sejtre ad egy gyenge (1/10-szeres) bemenetet. A többi NRT-sejt a -6-tal, +2-vel és +3-mal nagyobb sorszámú TC-sejteknek ad bemenetet. **D.** A kinagyított rész mutatja, hogy egy-egy TC-sejt két különböző típusú NRT-sejttől kap bemenetet. **E.** A nulladik NRT-sejtnek adott áramimpulzus hatására orsó oszcilláció alakult ki az NRT- és TC-sejtekben is. **F1.** A különböző NRT-bemenetet kapó NRT-sejtek aktivitása a második orsó alatt. NRT-n belüli gátlást nem kapó, legaktívabb sejtekben (fekete) a második orsó hossza 4470 ms volt, és az orsó alatti kisüléssorozatok átlagos frekvenciája $8,5 \pm 1,3$ Hz. A legkevésbé aktív sejtek azok voltak, amelyeket a nem gátolt sejtek gátoltak (sötét szürke). Ezekben a sejtekben az orsó hossza 3300 ms volt, a kisüléssorozatok átlagos frekvenciája $2,9 \pm 0,4$ Hz. A másik gátlást kapó sejt típus (világos szürke) ezektől az alacsony aktivitású sejtektől kapott gátlást, bennük az orsó hossza 4400 ms volt, és az orsó alatt a kisüléssorozatok átlagos frekvenciája $7,5 \pm 1,3$ Hz. **F2.** Az AP-k száma a különböző NRT-sejtekben. Az erősen gátolt sejtekben az AP-k száma jóval alacsonyabb, mint a másik két NRT-típusban. **G1.** A TC-sejtek aktivitása a második orsó alatt. Kevert bemenetüknek köszönhetően aktivitási szintjük hasonló volt. Az orsó hossza 4500 ms volt, az AP-sorozatok frekvenciája pedig $7,8 \pm 0,84$ Hz. **G2.** Az AP-k száma a TC-sejtekben. A legalacsonyabb aktivitást a legjobban gátolt NRT-sejtektől bemenetet kapó TC-sejtek mutatták. TC: talamokortikális sejt, NRT: retikuláris talamikus sejt, AP: akciós potenciál



24, 25], de a modell lehetőségeit kihasználva részleges csökkentéseket és a kapcsolatok mennyisége és erőssége alapján azonos, de az összeköttetések mintázata szempontjából különböző hálózatokat is létrehoztunk.

Először a retikuláris magon belüli kapcsolatok hatását vizsgáltuk. A retikuláris magon belül kapcsolatot adó NRT-sejtek arányát $\frac{2}{3}$ -ról 0-ra, illetve $\frac{1}{3}$ -ra csökkentettük. A kapcsolat nélküli sejteket egyenletesen vagy egy csoportban helyeztük el.

Másodszor az NRT-TC kapcsolatok hatását vizsgáltuk. A sok TC-sejttel kapcsolatot kialakító NRT-sejtet a többihez hasonlóra cseréltük, illetve megnöveltük a TC-sejtekre érkező gátlást úgy, hogy 5 TC-sejt eggyel több NRT-bemenetet kapott, illetve kialakítottunk 5 olyan NRT-sejtet, amelyik csak egyetlen TC-sejtet gátol,

de azt 3-szoros erősséggel. Az erős gátlást kialakító sejteket egyenletesen vagy egy csoportban helyeztük el.

Szimulációk, kiértékelés

A szimulációk során minden sejt membránpotenciál-értékét 0,25 ms időközönként rögzítettük. A szimuláció kezdetekor a 0. sejt egy áramimpulzust kap, és ennek hatását regisztráljuk 80 s hosszan. Az eredmények ábrázolásához a MATLAB (MathWorks.com) programot használtuk. Az oszcilláció hosszának számításakor azokat az időpontokat kerestük meg, amelyeknél a membránpotenciál elérte a 10 mV-ot (akciós potenciál, AP alakult ki). A sejtek tüzelési mintázatának jellemzéséhez az AP-k számát ábráztuk (az X tengelyen) az idő függvényében (Y tengely).

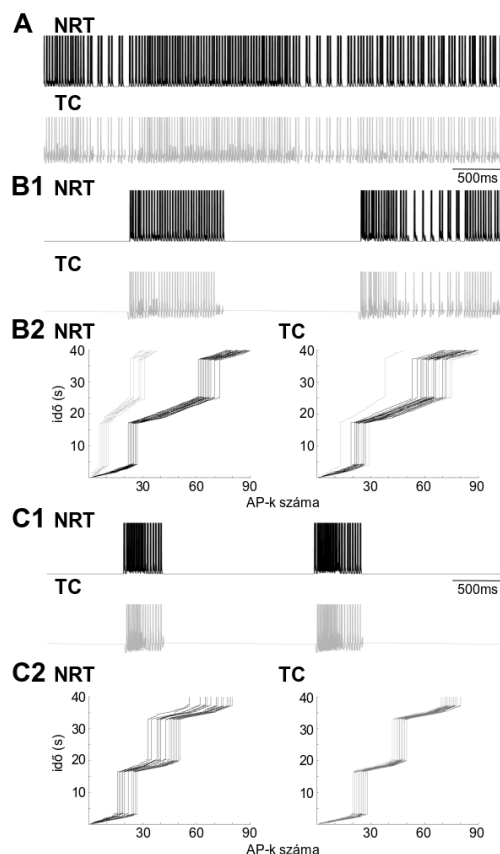
Eredmények

A kiindulási modell aktivitása

A felületes lassú hullámú alváásra jellemzőek az alvási orsók: a TC- vagy NRT-sejtek hiperpolarizációja deinaktiválja a T-áramot, így a sejtek depolarizációra LTCP kialakulásával válaszolnak, ami további TC- és NRT-sejtekben vált ki szinkron LTCP-eket. Az oszcilláció lecsengését az I_h áram Ca^{2+} -függő gyengülése okozza. Fiziológiásan az orsók $<0,5$ s hosszúak, bennük a kisüléssorozatok frekvenciája 8–15 Hz [1]. Destexhe és munkatársai 4 sejt hálózatához [14] hasonlóan a kiindulási modell a rövid áramimpulzust követően orsó oszcillációt mutatott (**1E ábra**). A kapcsolataik alapján elkülönülő NRT-sejttípusok (**1B ábra**) aktivitásuk alapján két csoportot alkottak (**1F ábra**), míg a TC-sejtek aktivitása nagyjából homogén volt (**1G ábra**). Az NRT-sejtek közül a legmagasabb aktivitást a nem gátolt sejtek mutatták (1F1 első görbe), így az általuk gátolt NRT-sejteken érvényesült a legerősebb gátlás (1F1 második görbe), és alakult ki a legkevesebb AP (1F2 baloldali csoport), míg a harmadik, pont ezektől az alacsony aktivitású sejtektől gátlást kapó sejttípus (1F1 harmadik görbe) majdnem olyan magas aktivitást mutatott, mint a nem gátolt NRT-sejtek (1F2 jobb oldali csoport). A TC-sejtek mindegyike többféle NRT-sejttől kapott bemenetet (**1D ábra**), emiatt nem alakultak ki aktivitásuk alapján elkülönülő csoportok. A legkevesebb AP azokban a TC-sejtekből alakult ki, amelyek a legalacsonyabb aktivitású NRT-sejtektől kaptak bemenetet: ezekre az orsó végén – amikor az NRT-sejtek csak ritkán tüzeltek – nem érkezett elég erős gátlás a T-áram deinaktiválásához (**1G ábra**). Összességében a kiindulási modell aktivitása jól közelítette a felületes alvás alatt előforduló fiziológiás aktivitást.

Az NRT-n belüli kapcsolatok hatása az aktivitásmintázatra

Amikor az NRT-sejtek közötti kapcsolatokat megszüntettük, akkor az orsó oszcilláció eltűnt, helyette folyamatos oszcilláció alakult ki, melyben 4 Hz-es és 1–2 Hz-es szakaszok váltogatták egymást (**2A ábra**). Az NRT-n belüli gátlás részleges visszaállításakor, amikor a sejtek $\frac{1}{3}$ -a adott NRT-n belüli kapcsolatot az eredeti $\frac{2}{3}$ helyett: tranziens orsó aktivitás alakult ki, amely a 3. orsótól folyamatos oszcillációba ment át (**2B1 ábra**). A különböző mértékben gátolt NRT-sejtek közötti aktivitási különbségek megmaradtak, míg a TC-sejtek között nem alakultak ki különböző aktivitású sejtcsoportok (**2B2 ábra**).



2. ábra. A retikuláris magon belüli kapcsolatok szerepe az oszcilláció kialakításában

A. Az NRT-sejtek közötti kapcsolatok eltávolításakor orsók helyett folyamatos oszcilláció alakult ki, 4 és 1–2 Hz-es szakaszok váltakozásával. **B1.** Ha csupán a sejtek $\frac{1}{3}$ -a adott NRT-n belül gátoló kapcsolatokat, akkor az első két orsó még kialakult $6,8 \pm 3,9$ Hz frekvenciával, de a 3. orsó helyett már folyamatos oszcilláció kezdődött $6,0 \pm 0,9$ Hz frekvenciával. **B2.** Az akciós potenciálok időbeli eloszlása mutatja, hogy aktivitásuk alapján ekkor az NRT-sejtek két csoportra oszlanak. **C1.** Ha a kapcsolatot adó NRT-sejtek egymás mellett helyezkedtek el, akkor orsó oszcilláció alakult ki, 3332 ± 329 ms hosszú második orsóval és $7,87 \pm 0,91$ Hz frekvenciával. **C2.** Az akciós potenciálok időbeli eloszlása alapján sem az NRT-, sem a TC-sejtek nem alkottak aktivitásuk alapján elkülönülő csoportokat. TC: talamokortikális sejt, NRT: retikuláris talamikus sejt, AP: akciós potenciál

Az NRT-n belül kapcsolatot adó sejtek egymás mellé rendezésekor ismét orsó aktivitást kaptunk (**2C1 ábra**). Az NRT-n belül különböző mértékű gátlást kapó sejtek aktivitása között a különbség ebben a modellben kisebb volt, mint az előző (**2B2 ábra**) vagy a kiindulási modellben (**1F2 ábra**). A kapcsolat nélküli NRT-sejtek egymás mellé rendezésével az egyes TC-sejtek bemenete homogénebb lett: egy részük csak nem gátolt NRT-sejtektől kapott bemenetet, míg mások csak erősen gátolt NRT-sejtektől. Ennek ellenére a TC-sejtek aktivitása hasonló maradt (**2C2 ábra**). Amennyiben az NRT-n belüli kapcsolatokat

visszaállítottuk a kiindulási modellben alkalmazott mértékűre és a kapcsolatot nem adó sejteket egymás mellé helyeztük, akkor olyan orsó aktivitást kaptunk, amely a kiindulási modellben tapasztaltaknál rövidebb orsókkal és magasabb orsón belüli LTCP-frekvenciával rendelkezett. Az NRT-sejtek közötti különbségek ebben a modellben is csökkentek az egyenletes elrendezéshez képest, a TC-sejtek pedig továbbra is homogén populációt alkotnak (nincs ábrázolva).

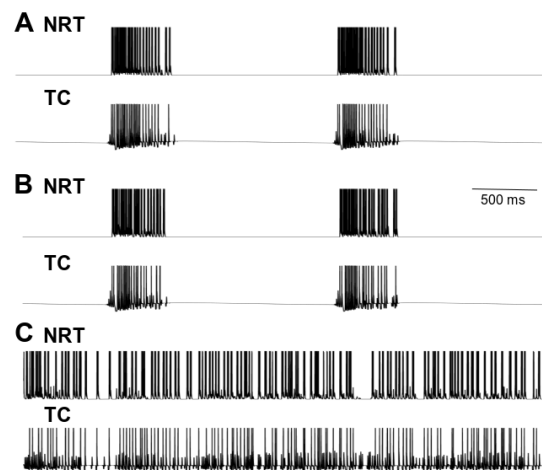
Az NRT–TC kapcsolatok hatása a talamikus aktivitásra

A kiindulási modell minden TC-sejtjére 0,1-szeres erősségű bemenetet adó sejt hiányában nem tűnt el teljesen az orsó aktivitás, de az egyes orsók közötti néma periódusok helyett 1–2 Hz-es oszcilláció jelent meg például a 3. és 4. orsó között (nincs ábrázolva), hasonlóan az NRT-n belüli kapcsolatok hiányánál kapott aktivitáshoz.

Ha a TC-sejtek kiindulási, egységesen 3 NRT-sejttől származó gátló bemenetét úgy változtattuk meg, hogy kialakítottunk olyan TC-sejteket amelyek csak egy NRT-sejttől kapnak gátló bemenetet, de attól 3-szoros erősségűt, akkor maradt az orsó aktivitás, de az orsók hossza 1 s fölé emelkedett (**3A ábra**). Ha ezekre a sejtekre tovább növeltük a gátlást, akkor orsók helyett egyre inkább folyamatos oszcilláció alakult ki. Csoportosan elhelyezkedő sejtek esetében ez az átmenet hamarabb történt meg: a gátlás ugyanolyan mértékű növekedése egyenletes elrendeződésnél még orsó aktivitást alakított ki (**3B ábra**), míg csoportosan elhelyezkedő gátló sejteknél folyamatos oszcillációt (**3C ábra**). A kapcsolat nélküli NRT-sejtek egy csoportba rendezésének hatása ellentétes volt: részben kompenzálták az erős kapcsolattal rendelkező TC-sejtek hatását, a folyamatos oszcilláció ugyan kialakult, de 18 s után orsó aktivitás váltotta fel (nincs ábrázolva).

Megbeszélés

A talamusz összeköttetéseinek rendszere kevésbé ismert, mert a hálózat pontos topográfiája a jelenlegi kísérletes módszerekkel nehezen vizsgálható. Így kísérletek helyett realiztikus modellekből nyert adatok egészíthetik ki ismereteinket, és segíthetik a kísérletes eredmények mögött álló mechanizmusok azonosítását. A modell kialakításánál a Destexhe és mtsai [14] által kifejlesztett modellre támaszkodtunk, az általuk használt feszültség- és ligandfüggő áramokat használtuk, mivel ezek az áramok elegendőek az orsó aktivitás kialakításához [15,



3. ábra. A talamokortikális sejtekre érkező retikuláris gátlás szerveződésének szerepe az oszcillációk kialakításában

A. A TC-sejtekre érkező gátló kapcsolatokat úgy rendeztük át, hogy 5 NRT-sejt egyenletesen elrendezve csak a +2-es TC-sejtre ad 3-szoros szinapszist, és ezek a TC-sejtek nem kapnak más sejtektől szinapszist. A többi NRT-sejt továbbra is 3 TC-sejtnak ad szinapszist. Ez az átalakítás nem változtatta meg alapvetően az orsók hosszát, de frekvenciájuk lassult, a legnagyobb aktivitású NRT-sejtcsoportban $7,3 \pm 1,3$ Hz között volt.

B. Az A modellben 3-szoros gátlást kapó TC-sejtekre itt egy további, egyszeres gátlást adtunk a 3-mal kisebb sorszámú NRT-sejtből. A gátló hatás ilyen mértékű növelése nem befolyásolta lényegesen az orsó aktivitást.

C. A B modellben erős gátlást kapó TC-sejteket egymás mellé helyeztük. Ebben az esetben folyamatos oszcillációt kaptunk. TC: talamokortikális sejt, NRT: retikuláris talamikus sejt

16]. Modellünkben a kísérletileg mért talamikus orsó aktivitást és az abszensz epilepsiára jellemző 3–4 Hz-es oszcillációt is ki tudtuk alakítani, így modellünk alkalmas lehet arra, hogy segítségével kísérletileg nehezen vizsgálható elváltozások lehetséges következményeit teszteljük.

In vitro eredmények azt mutatták, hogy az NRT-n belüli GABAerg kapcsolatok fontos szerepet játszanak a tüskehullám-aktivitás gátlásában, a retikuláris magon belüli GABAerg gátlás megszüntetése [23] vagy a GABA-A áramok csökkentése [24] egyaránt a 3–4 Hz-es oszcilláció kialakulásának kedvez. Hasonló hatása volt a modellben kialakított NRT-n belüli kapcsolatoknak is, megszüntetésükkor orsó aktivitás helyett 4 Hz-es oszcilláció alakult ki. Mivel modellben nemcsak a kapcsolat teljes hiányát, hanem a kapcsolatok részleges visszaállításának hatását is vizsgálhattuk, megvizsgáltuk egy olyan hálózat működését is, amelyben a sejtek $\frac{1}{3}$ -a rendelkezett GABAerg kapcsolatokkal. Ebben az esetben folyamatos oszcilláció már nem alakult ki, viszont a fiziológiás aktivitás csak az NRT-n belüli kapcsolattal rendelkező sejtek

egy csoportba rendezésével állt helyre.

Az abszensz epilepszia több genetikai és farmakológiai modelljében is kimutatták, hogy a TC-sejtekre érkező gátló hatás növekedése elősegíti a tüskehullám-aktivitás kialakulását [1, 25, 26]. Modellünkben is hasonló hatása volt az NRT-sejtektől érkező gátlás növelésének, különösen akkor, ha a TC-sejtek egy kis csoportja a rá érkező erősebb gátlást mindössze egy-két NRT-sejttől kapta. A többi TC-sejt, bár több NRT-sejttel volt kapcsolatban, mint az erőteljesen gátolt sejtcsoport, azoktól összességében kisebb mértékű gátló beidegzést kapott. A modellben a retikuláris, illetve a TC-sejtek összeköttetéseiben bekövetkezett változtatások hatása ellentétes és egymástól független volt: a hasonló kapcsolatokkal rendelkező sejtek egy csoportba rendezése az NRT-ben a fiziológiai aktivitás megőrzését segítette elő, míg a dorzális talamikus magban pont a patológiás aktivitás kialakulásához járult hozzá. Ha mindkét magban a sejtek egy csoportjának szinaptikus kapcsolatait változtattuk meg, akkor TC-sejtek egy csoportjára irányuló erőteljes gátlás hatását a retikuláris magon belül a kapcsolattal nem rendelkező sejtek egy csoportba rendezésével mérsékelni tudtuk. Az NRT-sejtek aktivitásában bekövetkező változások kompenzáló hatása terápiásan fontos lehet, mivel az NRT-beli GABA-A receptorok alegység-összetétele eltér a többi talamikus mag, illetve a legtöbb kérgi terület GABA-A receptorainak alegység-összetételétől [24], így az NRT-sejtek GABA-A receptoraira szelektív gyógyszerek kialakíthatóak.

Következtetések

Kísérleti eredmények szerint a serkentés és gátlás egyensúlya meghatározó a talamikus aktivitás kialakításában, az egyensúly felbomlása kóros aktivitás kialakulásához vezethet. Az NRT-n belüli kapcsolatok csökkenése vagy a TC-sejtekre érkező gátlás növekedése egyaránt az abszensz epilepsiára jellemző aktivitás kialakulásához vezet. Modellünkkel ezeket az eredményeket reprodukáltuk, és kimutattuk, hogy a kapcsolati háló átalakításával mérsékelhetjük vagy súlyosbíthatjuk a gátlás mértékében bekövetkezett változások hatását. Ezek az eredmények felhívják a figyelmet arra, hogy a serkentés és gátlás mértékében kialakult kvantitatív eltérések nem határozzák meg pontosan az elváltozás súlyosságát, az aktivitás

kialakulásában az összeköttetések is szerepet játszanak. A csatornában és az összeköttetésekben bekövetkező változások dinamikájának megértése segítheti a megfelelő gyógyszer-kombináció kiválasztását azoknál a betegeknél, akik a szokásos monoterápiákra rosszul reagálnak.

Köszönetnyilvánítás

Jelen munkához Bús Bálint a „TÁMOP- 4.2.2. B-15/1/KONV- 2015-0016: A tudományos képzés műhelyeinek továbbfejlesztése az Eszterházy Károly Főiskolán” pályázatból és az Eszterházy Károly Főiskola Tudományos Diákköri Bizottságának pályázatából részesült támogatásban.

Irodalom

1. Steriade M. - Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons, *Trends Neurosci*, 2005, 28(6):317-24.
2. Fuentealba P., Steriade M. - The Reticular Nucleus Revisited: Intrinsic and Network Properties of a Thalamic Pacemaker, *Prog Neurobiol*, 2005, 75(2):125-41.
3. McClain I.J., Lustenberger C., Achermann P., Lassonde J.M., Kurth S., LeBourgeois M.K. - Developmental Changes in Sleep Spindle Characteristics and Sigma Power across Early Childhood, *Neural Plast*, 2016, 2016:3670951.
4. Avoli M. - A Brief History on the Oscillating Roles of Thalamus and Cortex in Absence Seizures, *Epilepsia*, 2012, 53(5): 779-89.
5. Zhou F., Gong H., Chen Q., Wang B., Peng Y., Zhuang Y., Zee C.S. - Intrinsic Functional Plasticity of the Thalamocortical System in Minimally Disabled Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Hum Neurosci*. 2016, 10:2.
6. Crunelli V., Leresche N. - Childhood absence epilepsy: genes, channels, neurons and networks, *Nat Neurosci Rev*, 2002, 3(5):371-82.
7. Carney P.W., Jackson G.D. - Insights into the mechanisms of absence seizure generation provided by EEG with functional MRI. *Front Neurol*, 2014, 5:162.
8. Crunelli V., Leresche N. - Block of Thalamic T-Type Ca(2+) Channels by Ethosuximide Is Not the Whole Story, *Epilepsy Curr*, 2002, 2(2):53-56.
9. Glauser T.A., Cnaan A., Shinnar S., Hirtz D.G., Dlugos D., Masur D., Clark P.O., Adamson P.C. - Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months, *Epilepsia*, 2013, 54(1):141-55.
10. Posner E. - Absence seizures in children, *BMJ Clin Evid*, 2008, 2008:0317.
11. Maheshwari A., Noebels J.L. - Monogenic models of absence epilepsy: windows into the complex balance between inhibition and excitation in thalamocortical microcircuits, *Prog Brain Res*, 2014, 213:223-52.

12. Sysoeva M.V., Sitnikova E., Sysoev I.V., Bezruchko B.P., van Luijtelaar G. - Application of adaptive nonlinear Granger causality: disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model, *J Neurosci Methods*, 2014, 226:33-41.
13. Carnevale N.T., Hines M.L. - *The NEURON Book*, Cambridge University Press, Cambridge, 2006.
14. Destexhe A., Bal T., McCormick D.A., Sejnowski T.J. - Ionic Mechanisms Underlying Synchronized Oscillations and Propagating Waves in a Model of Ferret Thalamic Slices, *Journal of Neurophysiology*, 1996, 76(3): 2049-70.
15. Blumenfeld H. - Cellular and Network Mechanisms of Spike-Wave Seizures, *Epilepsia*, 2005, 46(S9):21-33.
16. Destexhe A., Sejnowski T.J. - Synchronized oscillations in thalamic networks: insights from modeling studies. In: Steriade, M., Jones E. G., McCormick D. A (szerk): *Thalamus*, Elsevier, Amsterdam, 1997, 331-71.
17. Warren R.A., Agmon A., Jones E.G. - Oscillatory synaptic interactions between ventroposterior and reticular neurons in mouse thalamus in vitro, *J Neurophysiol*, 1994, 72:1993-2003.
18. Grant E., Hoerder-Suabedissen A., Molnár Z. - Development of the Corticothalamic Projections, *Front Neurosci*. 2012, 6:53.
19. Crunelli V., Leresche N. - A role for GABA B receptors in excitation and inhibition of thalamocortical cells, *Trends Neurosci*, 1991, 14:16-21.
20. Cox, C.L, Huguenard J.R., Prince D.A. - Heterogeneous Axonal Arborizations of Rat Thalamic Reticular Neurons in the Ventrobasal Nucleus, *J Comp Neurol*, 1996, 366(3):416-30.
21. Pinault D. - The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept, *Brain Res Revs*, 2004, 46:1-31.
22. Spreafico R., Frassoni C., Arcelli P., Battaglia G., Wenthold R.J., De Biasi S. - Distribution of AMPA selective glutamate receptors in the thalamus of adult rats and during postnatal development. A light and ultrastructural immunocytochemical study. *Brain Res Dev Brain Res*, 1994 82(1-2):231-44.
23. Sohal V.S., Huguenard J.R. - Inhibitory interconnections control burst pattern and emergent network synchrony in reticular thalamus, *J Neurosci*, 2003 23(26):8978-88.
24. Schofield C.M., Kleiman-Weiner M., Rudolph U., Huguenard J.R. - A gain in GABAA receptor synaptic strength in thalamus reduces oscillatory activity and absence seizures. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 106(18):7630-5.
25. Seo S, Leitch B.- Synaptic changes in GABAA receptor expression in the thalamus of the stargazer mouse model of absence epilepsy, *Neuroscience*, 2015, 306:28-38.
26. Crunelli V., Cope D.W., Terry J.R. - Transition to absence seizures and the role of GABA(A) receptors, *Epilepsy Res*, 2011, 97(3):283-9.