

Nyugat-magyarországi Egyetem

Természettudományi Kar

Biológia Intézet

Számítógépes modellek alkalmazása az epilepszia kutatásban

Konzulens:  
Dr. Molnár Péter  
Docens

Készítette  
Fekete János Tibor  
Biológia Bsc

Szombathely

2012

## Tartalomjegyzék

1	Összefoglalás	5
1.1	Bevezetés	6
1.2	Epilepszia	6
1.3	Az epileptikus kórképek osztályozása	6
1.3.1	Fokális epilepsziák	6
1.3.2	Idiopátiás generalizált epilepsziák	7
1.4	Abszens epilepszia	8
1.4.1	Az abszens epilepszia <i>in vivo</i> modellje: A WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo/Rijswijk) patkány törzs	8
1.5	A talamokortikális rendszer	9
1.5.1	A talamusz anatómiája	9
1.5.2	Talamokortikális rendszer	10
1.5.3	A talamokortikális rendszer élettana	11
1.6	Az antiepileptikumok farmakológiája	12
1.6.1	A katekolaminok farmakológiája	13
1.7	Neuronok és neuronhálózatok számítógépes modellezése	14
1.7.1	A talamokortikális kör számítógépes modellje	16
2	Célkitűzés	18
3	Módszerek	19
4	Eredmények	21
4.1	A kontroll, valamint a szimulációs adatok összehasonlítása	21
4.1.1	Tüske-hullám komplexek száma	21
4.1.2	Tüske-hullám komplexek hossza és eloszlása	21
4.1.3	Tüske-hullám komplexek frekvenciája	21
4.1.4	A vizsgálat összegzése	21
4.2	A kontroll, valamint a klonidinnal kezelt minta összehasonlítása	22
4.2.1	Tüske-hullám komplexek száma	22
4.2.2	Tüske-hullám komplexek hossza és eloszlása	22
4.2.3	Tüske-hullám komplexek frekvenciája	22
4.2.4	Amplitudó karakterisztika	22
4.2.5	A vizsgálat összegzése	23
4.3	A modell paramétereinek a vizsgálata	23
4.3.1	Az $I_T$ áram vizsgálata	23

4.3.2	A GABA koncentráció vizsgálata	25
5	Megvitatás	26
6	Irodalomjegyzék	29

## Rövidítések jegyzéke

EEG	elektroencefalogram
GABA	gamma-amino-vajsav
GAERS	Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg
IGE	idiopátiás generalizált epilepsziák
IN	interneuron
LC	locus coeruleus
MCP	McCulloch-Pitts modell
MRI	mágneses magrezonancia
PCx	kortikális serkentő bemenet
PY	piramissejt
RE	talamusz retikuláris sejt
TC	talamokortikális sejt
THK	Tüske-hullám komplexum
VCx	a piramissejtek átlagos membránpotenciálja
WAG/Rij	Wistar Albino Glaxo/Rijswijk
nRT	talamikus retikuláris mag

## 1 Összefoglalás

Az epilepszia egy neurológiai tünetegyüttes, amely a népesség több mint 1%-át érinti. Az epilepszia kutatásában az *in vivo* állatmodellek mellett jelentős szerepet kapnak a különböző matematikai modelleket alkalmazó számítógépes szimulációs kísérletek. Az alkalmazott modellek valós élettani folyamatokon alapulnak, de jelentős egyszerűsítéseket alkalmaznak, így segíthetnek megérteni a különböző agyi folyamatokat, melyek szerepet játszanak az epilepszia kialakulásában.

Szakkolgozatomban az abszens epilepszia egy *in vivo* és egy *in sziliko* (számítógép szimulációs) modelljét hasonlítottam össze abból a szempontból, hogy a számítógépes szimuláció milyen mértékben reprodukálja a laboratóriumi kísérlet eredményeit. Az adatok statisztikai elemzésével kimutattam, hogy a Suffczynski és munkatársai által kidolgozott modell az abszens epilepszia WAG/Rij patkány modelljéhez hasonlítva helyesen írja le a rohamok frekvenciáját, de nem megfelelően a rohamok hosszát és a túske-hullám komplexek rohamokon belüli frekvenciáját. Valószínűleg a modell paramétereinek finomhangolásával ezeket a paramétereket is reprodukálni lehetne. Azt is vizsgáltam, hogy vajon a számítógépes modellt fel lehetne-e használni a klonidin, egy  $\alpha_2$  adrenerg agonista, abszens epilepsziában kifejtett hatásának magyarázatára. Megállapítottam, hogy a modellben szereplő  $I_T$  áram módosításával reprodukálni lehet a klonidin roham-frekvenciára kifejtett hatását, de számos olyan komponens nem szerepel a modellben, amelyre a klonidin bizonyítottan hat. Összefoglalva: a talamokortikális hálózat Suffczynski által készített modellje a paraméterek illesztése után használható az abszens epilepszia fő mechanizmusainak modellezésére és vegyületek hatásmechanizmusának kutatására.

## 1.1 Bevezetés

## 1.2 Epilepszia

Az epilepszia az egyik leggyakoribb idegrendszeri érintő betegség. Minden tízedik ember életében legalább egy alkalommal átél epileptikus rohamot és ezek közül minden harmadik embernél kifejlődik az epilepszia valamely aktív formája. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatai szerint, az emberek körülbelül 1 %-a szenved epilepsziás megbetegedésben. (Engel and Pedley 2008)

Hazánkban ez az arány némileg alatta marad a nemzetközi átlagnak, az epileptikus megbetegedésben érintettek száma kb. 60000 főre tehető. (Halász 1997)

Az epilepszia nem egy betegség, hanem leginkább egy heterogén betegségről beszélhetünk, amelyet definiálhatunk, ám valamennyi epileptikus kórképre jellemző az ismétlődő roham megléte, amely mögött egy adott neuronpopuláció hiperszinkronizált működése áll. (Engel and Pedley 2008)

## 1.3 Az epileptikus kórképek osztályozása

Az epileptikus működés osztályozására az egyik leggyakrabban használt eljárás a rohamok elektroencefalográfiával végzett vizsgálata. Két fő kategóriája a rohamoknak a grand-mal (nagyrohamos epilepszia), illetve a petit-mal (absence epilepszia). Attól függően, hogy mely agyterületek érintettek az epileptikus működésben beszélhetünk parciális (fokális), illetve generalizált túlműködésről. Parciális (fokális) roham esetében az epileptikus működés csak az egyik agyféltekében jelenik meg, míg generalizált túlműködés esetében az epileptikus működés mindkét félteke területeire kiterjed.



1. ábra Normál EEG felvétel (forrás: [www.chp.edu](http://www.chp.edu))

### 1.3.1 Fokális epilepsziák

A felnőttkorban kezdődő fokális epilepsziák döntő többsége mögött az agy körülírt szerkezeti rendellenessége, az ún. epileptogén lézió áll. Ugyanakkor ismerünk már genetikusan determinált, felnőttkori fokális epilepsziaformákat is. (Holló, Janszky et al. 2005)

A fokális epilepsziákat a rohamok kiindulási helye alapján osztjuk fel frontális, parietális, temporális és occipitális formákra. (Holló, Janszky et al. 2005)

Temporális lebeny epilepszia leggyakrabban 5-18 éves kor között kezdődik. A rohamokat sokszor epigastricus aura előzi meg, de a pszichikus, dysmnesticus vagy szag aurák is gyakoriak. Az aurák előfordulhatnak önmagukban, vagy komplex parciális roham követheti őket, melyet tudatzavar, orális, manuális automatizmusok jellemeznek. A másodlagosan generalizált tónusos-klónusos rohamok ritkák. Jellemző interiktális tünet a memóriazavar. Az interiktálisan végzett EEG (elektroencefalogram) rendszerint elülső temporális tüske fókuszot mutat. A mesiotemporális struktúrákra centrált MRI (mágneses magrezonancia) hippocampalis sclerosist mutat. A betegek felének-háromnegyedének az anamnézisében gyermekkori lázgörcs, rendszerint komplikált lázgörcs, szerepel. (Holló, Janszky et al. 2005)

A frontális lebeny epilepsziákat rövid ideig tartó, gyakran éjszaka jelentkező, sokszor sorozatban megjelenő rohamok jellemzik. Közös ismervük még a bipedál-bimanuál automatizmusok, a vokalizáció, illetve gyakoriak a másodlagosan generalizált tónusos-klónusos rohamok. (Holló, Janszky et al. 2005)



2. ábra Fokális epilepszia EEG képe (forrás: [www.blackwellpublishing.com](http://www.blackwellpublishing.com))

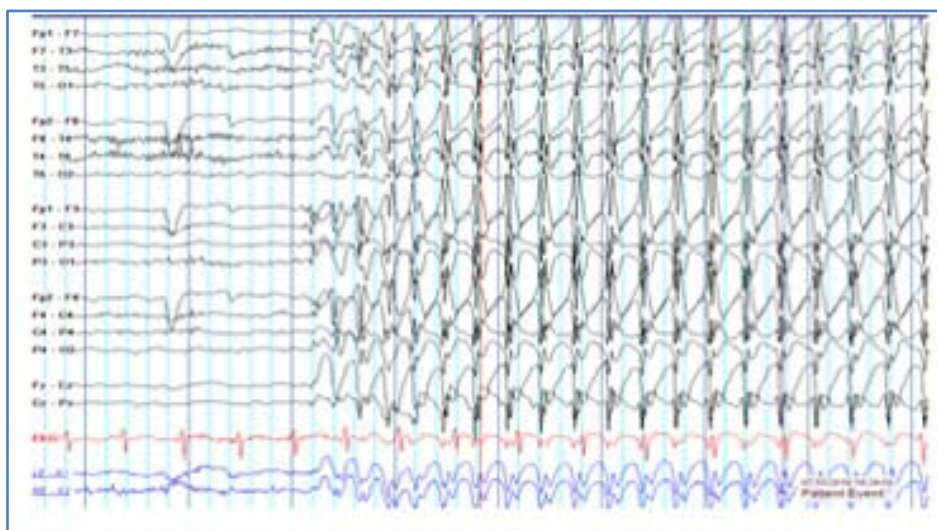
### 1.3.2 Idiopátiás generalizált epilepsziák

Az idiopátiás generalizált epilepsziák (IGE) három fő csoportját emeljük ki: az absence epilepsziákat, a juvenilis mioklónusos epilepsziát és az ébredési grand-mal epilepsziát. Ezek a formák sokszor nem különülnek el igazán egymástól: az egyik (pl. absence) átmehet egy másik IGE szindrómába (pl. juvenilis mioklónusos epilepsziába). Genetikai vizsgálatok igazolták, hogy azonos mutáció okozhat különböző IGE szindrómákat, akár egy családon belül is. Közös jellemzőjük a generalizált epilepsziáknak a generalizált roham, amely fokális vonásokat nem, vagy csak nagyon ritkán mutat. Az EEG felvételeken jellegzetes tüske-hullám minta figyelhető meg. Gyakran pozitív familiáris anamnézis. A betegség megjelenése életkorhoz kötött. (Holló, Janszky et al. 2005)

## 1.4 Abszens epilepszia

A generalizált epilepsziás működés tipikus megjelenési formája az abszens epilepszia. Ez emberben leginkább gyermekkori betegség, amely leggyakrabban 5 és 15 éves kor között jelenik meg, és 5-6 éves korban a legjellemzőbb. Lányok esetében valamivel gyakoribb a betegség megjelenése. A betegség megjelenésének életkor szerinti függvényében az abszens epilepszia tovább osztályozható gyermekkori abszens epilepsziára és juvenilis abszens epilepsziára. (Holló, Janszky et al. 2005)

Az abszens rohamok időtartama nagyon rövid, maximálisan 45 másodpercesek. A roham kialakulását megelőzően és megszűnését követően is teljesen normális EEG mintázat figyelhető meg. A roham ideje alatt valamennyi regisztrátumon 3-4 Hz-es túske-hullám komplexek láthatók az EEG felvételeken. (Holló, Janszky et al. 2005)



3. ábra Absence epilepszia EEG mintázata (forrás: [www.chp.edu](http://www.chp.edu))

### 1.4.1 Az abszens epilepszia *in vivo* modellje: A WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo/Rijswijk) patkány törzs

Az a felismerés, hogy a generalizált epilepsziák, mint például az abszens epilepszia esetében meghatározó a genetikai háttér, vezetett el oda, hogy a kutatások során előtérbe kerültek az olyan *in vivo* modellek melyek esetében az epilepszia előfordulási gyakorisága genetikai okokra vezethető vissza. (Lennox and Jolly 1954; Loscher 1984)

Az egyik, kutatásokban alkalmazott modell a WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo/Rijswijk) patkánytörzs. Esetükben 1986-ban fedezték fel, hogy valamennyi, a törzsbe tartozó állat, felnőtt korában túske-hullám komplexeket mutat az EEG felvételeken. (Luijtelaar and Coenen 1986)

A felnőtt WAG/Rij patkányok kortikális EEG felvételén a Túske-Hullám Komplexumok (THK) időtartama 1-30 másodperc közötti, frekvenciájuk pedig 7-10 Hz. A THK-k száma az életkorral egyenes arányban növekszik. A patkányok hat hónapos korukra 16-18 THK mutatnak óránként, amely nagyjából 300-400 túske-hullám komplexet mutat napi szinten. A nemi meghatározottság minimális. Az EEG felvételen megjelenő THK-k kétoldalian szimmetrikusak és a teljes cortexet érintik. A cortex területén belül a frontális régióban több és időnként nagyobb THK-k figyelhetők meg, mint a parietális régiókban. A túske-hullám komplexeket magatartásbeli változások is kísérik: a bajusz rángatózása, gyorsult légzés, fej biccentése. Ezekon a kísérőjelenségeken túl viszont az állatok mozdulatlanok.



(Drinkenburg, van Luijtelaar et al. 1993; Midzianovskaia, Kuznetsova et al. 2001; Meeren, Pijn et al. 2002; Coenen and Luijtelaar 2003)

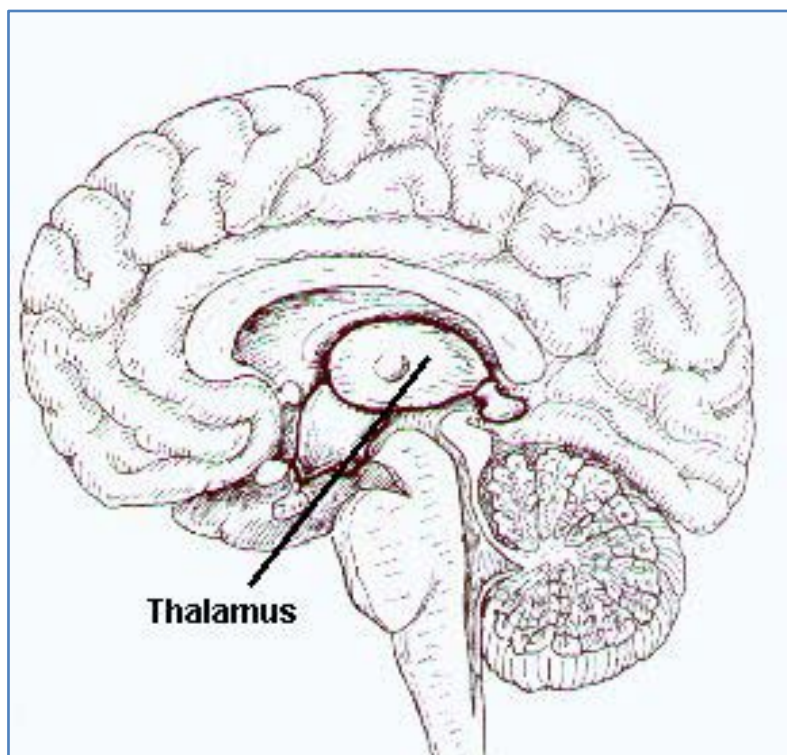


4. ábra WAG/Rij patkány (forrás: <http://www.socsci.ru.nl/wagrij/info.html>)

## 1.5 A talamokortikális rendszer

A talamusz és a talamokortikális rendszer központi szerepet játszik a generalizált rohamok kialakításában. A központi szerep jogosságát az 1940-es évektől kísérletek sorával igazolták. (Blumenfeld 2002; Blumenfeld and Coulter 2008)

### 1.5.1 A talamusz anatómiája



5. ábra A talamusz pozíciója az agyban (forrás: [www.educatorpages.com](http://www.educatorpages.com))

A talamusz két megközelítőleg ovális magkomplexum, melyeknek mediális felszínei a III. kamra falait képezik, míg laterális felszíneik a capsula internákkal határosak. A talamuszok a foramina intraventriculariatól a középagy lamina tectiéig nyúlnak. (Kahle 1996)

A két talamusz a legtöbb érzőpálya végződési helye, amelyeknek többsége keresztezett, így az ellenoldali talamuszban végződnek. Rostkötegek kötik össze a talamuszt a kisaggyal,

a globus pallidusszal, a striatummal és a hipotalamusszal is. A sokrétű rostösszeköttetései a talamusz centrális szerepére utalnak, amely a legtöbb rendszerbe közvetve, vagy közvetlenül kapcsolódik be. Ennek megfelelően a talamusznak nincs egységes szerkezete, hanem különböző felépítésű magcsoportok sokrétűen tagolt komplexuma. Rostkapcsolatai alapján megkülönböztetünk specifikus talamuszmagokat és diffúz kapcsolatokkal rendelkező nem-specifikus talamuszmagokat. A specifikus magok részben relémagok, szenzoros és nem-szenzoros relémagok, amelyek egy-egy pálya kapcsolóállomásai, részben asszociációs vagy integratív magok, amelyek többszörös kapcsolattal rendelkeznek az egyes rendszerek központjaival, illetve mezőivel. (Kahle 1996)

A thalamusmagokat három csoportba sorolhatjuk:

elülső thalamusmagok, nuclei anteriores thalami

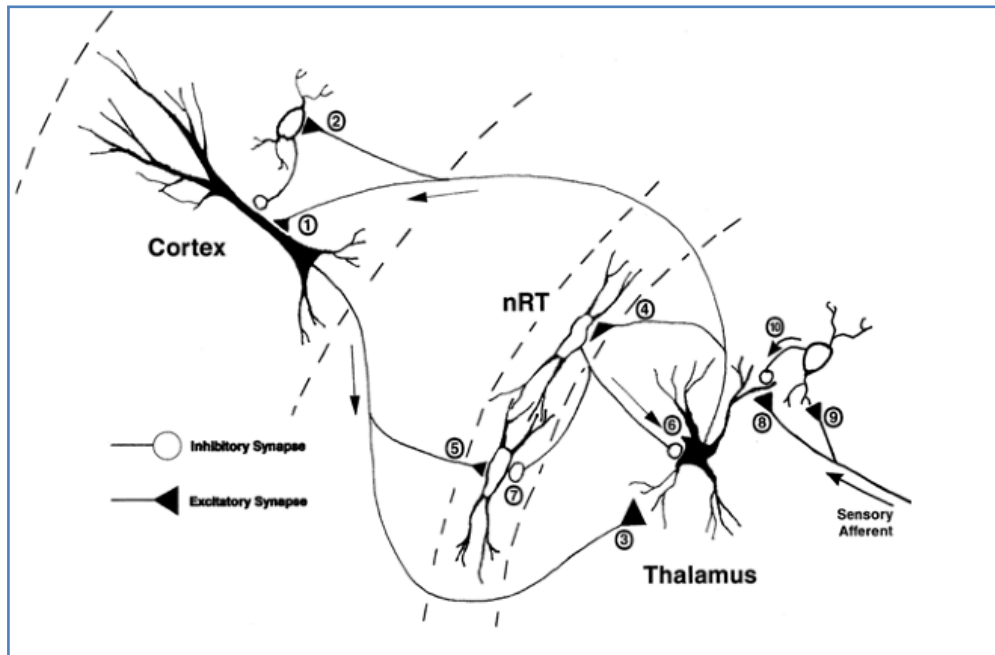
medialis magcsoport, nuclei mediales thalami

laterális magcsoport, nuclei ventrolaterales thalami

Minden egyes magcsoport az agykéreg meghatározott részével, projekciós mezővel áll kapcsolatban. Ezért beszélünk specifikus talamuszmagokról. Ebben a rendszerben a talamuszmagok a kérgi mezőjükre vetülnek, és fordítva, a kérgi mezők a megfelelő talamuszmagokra. Az így megvalósuló kapcsolási kör egy talamokortikális és egy korticotalamikus szárral rendelkezik. A talamuszmagok neuronjai ingerületeket közvetítenek a kéregbe, és az érintett kérgi mező visszahat a talamuszmagra. (Kahle 1996)

### **1.5.2 Talamokortikális rendszer**

A cortex bemeneteinek egy jelentős része a talamuszból származik. A test különböző részeiből származó szenzoros információk a szaglást kivéve, mind a talamuszban kapcsolódnak át és jutnak az agykéregbe. A talamusz specifikus relésejtjei a test eltérő részeiből származó szenzoros inputokat a cortex III-as, IV-es, V-ös és VI-os rétegébe továbbítják. Ezen kapcsolatokban mind a piramis sejtek (6. ábra 1. szinapszis), mind a gátló interneuronok (6. ábra 2. szinapszis) érintettek. A cortex VI-os rétegének neuronjai reciprok kapcsolatban állnak ugyanazzal a talamuszterülettel, ahonnan a szenzoros információt kapták (6. ábra 3. szinapszis). Mind a talamusz, mind pedig a cortex területéről érkeznek axonkollaterálisok a talamikus retikuláris mag (nRT) sejteihez (6. ábra 4. és 5. szinapszis). Az nRT gátló GABAerg kapcsolattal rendelkezik a talamusz felé (6. ábra 6. szinapszis), valamint a többi nRT neuron felé (6. ábra 7. szinapszis). A felszálló afferens szinapszisokkal kapcsolódik a talamusz sejteihez (6. ábra 8. szinapszis), valamint gátló interneuronokhoz is (6. ábra 9. szinapszis). A gátló interneuronok pedig szinaptikus kapcsolatban állnak a talamusz neuronjaival. (6. ábra 10. szinapszis) (Blumenfeld and Coulter 2008)



6. ábra A thalamokortikális kör vázlata - forrás:(Blumenfeld and Coulter 2008)

### 1.5.3 A thalamokortikális rendszer élettana

A thalamusz nemcsak egy egyszerű átkapcsoló állomásként működik, hanem amint azt a terület EEG felvételein megfigyelhető kétféle tüzelési mintázat is mutatja, a szenzoros ingerek átkapcsolásán túl fontos szerepet játszik az alvás-ébrenlét ciklus szabályozásában is. (Blumenfeld and Coulter 2008)

A rendszer oszcillációs működését több ionszatorna működése alakítja ki. A középpontban a nagy amplitudójú, alacsony küszöbű  $Ca^{2+}$  - csatornák állnak, amelyek sajátossága, hogy hiperpolarizált membránpotenciál mellett nyílnak ki és a beáramló  $Ca^{2+}$  képes akciós potenciált generálni. Az ezen csatornák által aktiválódó  $I_T$ -áram akkor jön létre, amikor a thalamuszban levő sejt rövid időre hiperpolarizálódik, ezáltal deinaktiválódik, majd aktiválódnak és megnyílnak az alacsony-küszöbű  $Ca^{2+}$  - csatornák, ezzel depolarizálva a sejtet. A depolarizáció alatt jön létre az ún. burst tüzelés. (Blumenfeld and Coulter 2008)

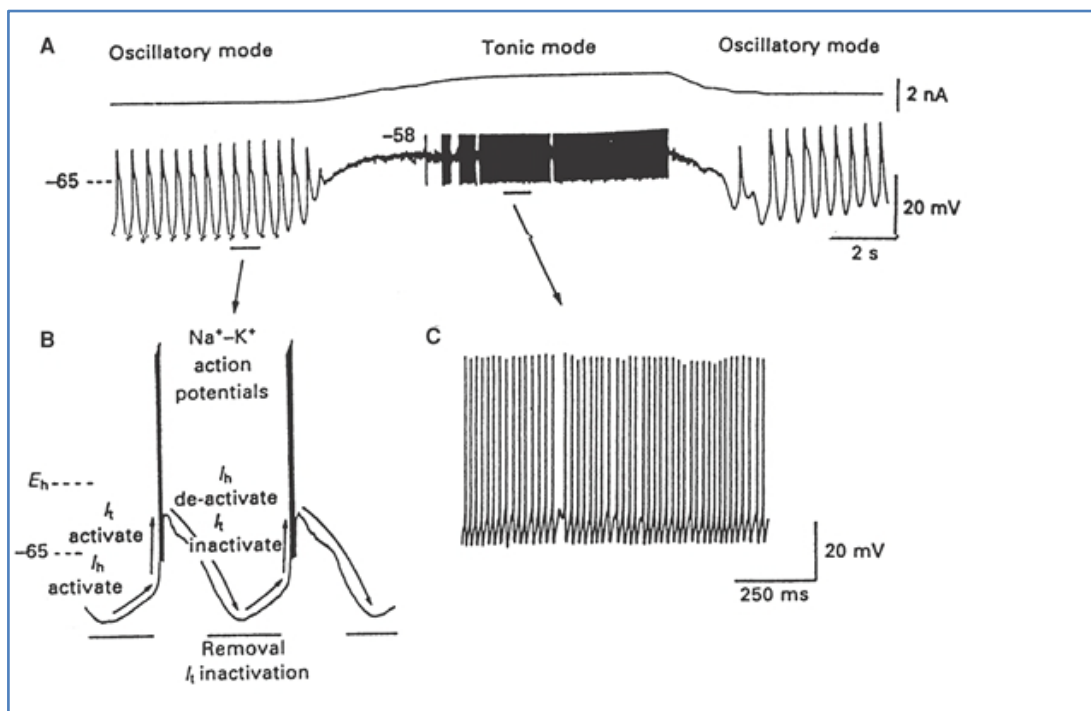
A rendszer másik fontos elemét a hiperpolarizáció aktiválta kation áram, az  $I_h$  képezi. Az  $I_h$  csatorna hiperpolarizációkor nyílik, aminek hatására  $Na^+$ , illetve  $K^+$  ionokat juttat át a membránon. Ennek hatására kerül a membrán depolarizált állapotba. (Blumenfeld and Coulter 2008)

Az oszcillációs működést biztosító rendszer harmadik elemét a feszültségfüggő  $K^+$  csatornák képezik, melyeket a depolarizáció aktivál és a sejtmembrán gyors hiperpolarizációját okozzák. (Blumenfeld and Coulter 2008)

Éber állapotban a thalamikus neuronok membránpotenciálja a nyugalmi membránpotenciál körüli értéken  $-50$  -  $-60$  mV körül van. Ekkor az  $I_T$ -áram inaktívált és a thalamusz relésejtjei tonikus módú akciós potenciálokkal, információvesztés nélkül továbbítják a szenzoros bemenetet a cortexbe. Az éber állapot elvesztésével álmoság, vagy alvásba történő átmenet kezdetén a thalamusz neuronjai hiperpolarizálódnak, amelynek következtében csökken a cortexbe irányuló neuromodulátoros aktivitás; az  $I_T$ -áram hatására

deinaktiválódnak a neuronok és a talamusz sejtjei a tonikus tüzelésből átválnak burst tüzelésre. (Blumenfeld and Coulter 2008)

Az alvás korai szakaszában a burst tüzelés okozta alvási orsók figyelhetők meg EEG felvételeken. Ezek az orsók patkányon 11-15 Hz frekvenciájúak, emelkedő és csökkenő amplitudójúak, rendszerint 2-4 másodperc hosszúak és 3-10 másodpercenként ismétlődnek. (Blumenfeld and Coulter 2008)

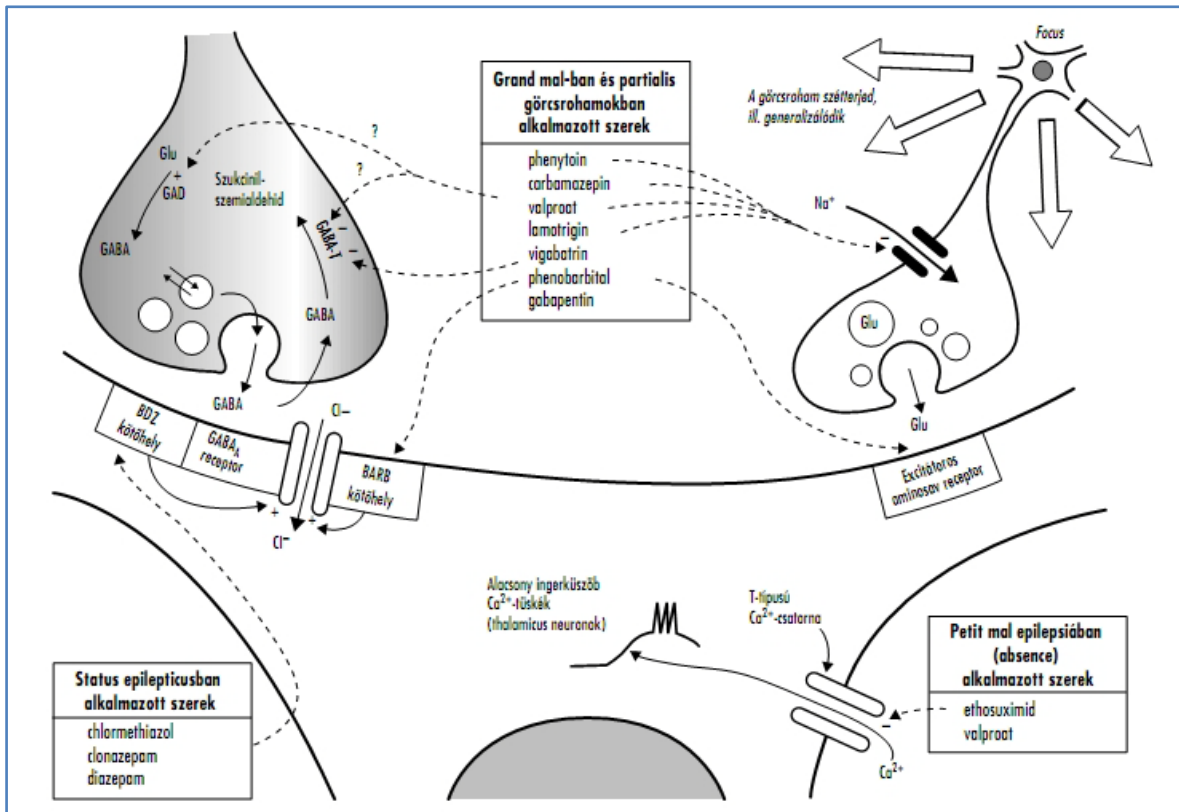


7. ábra A talamusz neuronjainak kétféle tüzelési mintázata - forrás (McCormick and Pape 1990)

Mind emberben, mind pedig állatmodelleknél megfigyelhető, hogy az abszens rohamok kialakulásának a valószínűsége növekszik tranziens állapotban, azaz az abszens rohamok valamilyen módon köthetők az alvás-ébredés ciklusokhoz. Jelenlegi tudásunk szerint az abszens rohamok idején az EEG-n megfigyelhető THK-k a normál alvási orsókból képződnek. (Destexhe, McCormick et al. 1999; Blumenfeld and Coulter 2008)

## 1.6 Az antiepileptikumok farmakológiája

Mivel az epilepszia rendkívül heterogén betegségecsoport, ezért a kezelésében alkalmazott gyógyszerek is a betegség osztályozásának a függvényében alkalmazandók, azaz nincs az epilepsziakezelésben egységesen felhasználható szer. Az antiepileptikumok hatásmechanizmusa nincs teljesen tisztázva, bár általában az alkalmazott vegyületek vagy a GABA- mediált gátlás fokozása (benzodiazepinek, vigabatrin, phenobarbital, valproat), vagy a Na<sup>+</sup> beáramlás csökkentése (phenytoin, carbamazepin, valproat, lamotrigin) révén hatnak. Az ethosuximid és valproat a tüske aktivitást kiváltó Ca<sup>2+</sup> áramot gátolhatja a talamik neuronokban. (Neal 2000)



8. ábra Antiepileptikumok hatásmechanizmusának vázlata – forrás (Neal 2000)

### 1.6.1 A katekolaminok farmakológiája

A központi idegrendszer területén található monoaminokat termelő sejtek száma ugyan alacsony, de jelentős hatással rendelkeznek a központi idegrendszer működésének szabályozásában. A katekolaminok közé tartozó adrenalin a nyúltvelő területén található sejtekben termelődik, míg a noradrenalin a nyúltvelőben (A1-A3 mag) és a híd területén található (A4-A7) magokban termelődik. Ezen magcsoportok közül kiemelt fontosságú az A6-os a locus coeruleus (LC) területen, amely noradrenerg rostokkal látja el az egész előagyat. LC eredetűek a neocortex, a kisagy, a hippokampusz, a talamusz, a hipotalamusz és a szeptum noradrenerg rostjai is. (Világi 2003)

A noradrenalin hatás aktiválásában és deaktiválásában alapvetően két receptor alcsalád vesz részt. Ezek az  $\alpha$  és  $\beta$  adrenerg receptorok. A két alcsaládnak több altípusa is ismert, azonban közös sajátosságuk, hogy mind metabotróp, G-fehérjével kapcsolt receptorok. Az  $\alpha$  alcsaládon belül két receptor altípust különböztünk el. Az  $\alpha_1$ -altípusúak az  $IP_3/DAG$  rendszert aktiválják másodlagos hírvívóként, az  $\alpha_2$  típusúak G-fehérjék aktiválásával végül az adenilát-cikláz aktivitását csökkentik. (Világi 2003)

Az  $\alpha_2$ -adrenerg receptoroknak a noradrenalinval történő aktiválása csökkenti a további transzmitter felszabadulást oly módon, hogy gátlódik az adenilát cikláz aktivitás, másrészt az akciós potenciál ideje alatt csökken a  $Ca^{2+}$  beáramlás. (Neal 2000)

Az  $\alpha$ -adrenerg receptorokra ható vegyületeket patkánykísérletekben vizsgálták abból a szempontból, hogy hatással vannak-e a talamokortikális hálózat oszcilláló működésére. Megfigyelték, hogy perifériás adagolás esetén az  $\alpha_1$  antagonistá prazosin és az  $\alpha_2$  agonista xilazin és klonidin növelik a neokortikális THK-k előfordulási gyakoriságát és

időtartamát. (Buzsaki, Kennedy et al. 1991) A kísérletek alapján feltételezhető, hogy az  $\alpha_2$  adrenerg receptorokra ható vegyületeknek a talamikus oszcillációra való hatását a talamokortikális neuronokban posztszinaptikusan elhelyezkedő  $\alpha_2$  adrenoreceptorok közvetítik. A feltételezések szerint a noradrenalinak kettős hatása van a talamikus relésejtekre, azaz blokkolják és serkentik az oszcillációt. (Buzsaki, Kennedy et al. 1991)

## 1.7 Neuronok és neuronhálózatok számítógépes modellezése

A modern idegtudományok és a modern számítástechnika nagyjából egyidősek. Neumann János 1964-ben írott könyvében, amely „A számológép és az agy” címet viselte felvetette annak lehetőségét, hogy a számítógép vajon reális modellje lehet-e az agynak. Az elképzelés alapját az a korábbi ötlet képezte, hogy az idegsejtek a számítógépek alapegységeihez hasonlóan kétállapotú elemek, azaz a belőlük létrehozott hálózatok viselkedése is leírható két elem felhasználásával. Az ötlet megvalósulása a McCulloch-Pitts (MCP) modell néven vált ismertté. A modell nagyon leegyszerűsítette még azt a tudást is, ami születése idején az 1940-es években az idegrendszer működéséről rendelkezésre állt. Az MCP modell több bemenetből ( $x(i)$ ,  $i=1, \dots, n$ ) és egy  $y$  kimenetű ( $y$ ) bináris küszöbelemből áll. A hálózatot alkotó modell egy elemének működését leíró szabály szerint  $y=1$ , ha a bemenetek kapcsolaterőségekkel súlyozott összege egy küszöbnél nagyobb, egyébként pedig  $y=0$ . (Érdi, Aradi et al. 1997)

Az idegtudományi modellezés alapjait az egyre alaposabb élettudományi kutatások teremtették meg. Ezek szerint valamennyi élő sejtre jellemző, hogy sejtmembránjának két oldala között elektromos potenciálkülönbség áll fenn, amely nyugalmi állapotban kb. -80 mV nagyságú. Ezt nevezzük nyugalmi potenciálnak, melynek kialakulását a membrán különböző ionokra vonatkozó szelektív permeabilitása teszi lehetővé. A nyugalmi membránpotenciál fenntartása energiaigényes folyamat, ionpumpák működése által jön létre. A membrán szelektív permeabilitásának és az ionpumpáknak hatására a sejt belsejében magasabb kálium-koncentráció, míg kívül, az extracelluláris térben magasabb nátrium- és kalcium-koncentráció alakul ki. (Érdi, Aradi et al. 1997)

Ha a membránpotenciál valamely ingerületi folyamat hatására megváltozik, akkor a sejthártya permeabilitása is megváltozik a különböző ionokra nézve, ioncsatornák nyílnak meg, vagy csukódnak be, és ionáramlás kezdődik a sejt belseje és a külső tér között. Az ionáramokat két alapvető csoportra oszthatjuk: passzív és aktív áramokra. A membrán passzív áramokat létrehozó passzív áramvezető-képessége az időtől és a feszültségtől független. Az aktív áramok leírásában szereplő vezetőképességek viszont mind az idő, mind pedig a membránpotenciál függvényei. Az időfüggés az adott ionra szelektív ioncsatorna "kapuzási" (nyitási-csukási) folyamatainak sebességét írja le, míg a feszültségfüggés azt adja meg, hogy az ioncsatorna egy adott membránpotenciál-értéknél milyen valószínűséggel van nyitva. (Érdi, Aradi et al. 1997)

Ha a membránpotenciál értéke eléri egy küszöböt, a nátrium-csatornák hirtelen nyitott állapotba kerülnek, és a nátrium beáramlása következtében a külső és a belső oldal közötti potenciálkülönbség ugrásszerűen kiegyenlítődik, akár pozitív értéket is vehet fel. Ilyenkor mondjuk, hogy a sejt tüzel, vagyis akciós potenciál keletkezik, amely az idegsejt axonján végigterjedve jut el az axonvégzódásokig, ahol neurotranszmitterek felszabadulását váltja ki. A neurotranszmitterek a szinaptikus kapcsolatokon keresztül a posztszinaptikus sejtmembránhoz eljutva, annak két oldala közötti potenciálkülönbségben változást idéznek elő, amely serkentő vagy gátló lehet, és így jön létre az ingerületátvitel neuronról neuronra. (Érdi, Aradi et al. 1997)

A modellezés következő fejezetét nyitotta meg a Hodgkin és Huxley által az 1950-es évek elején kifejlesztett modell. Ők a tintahal axonjában keletkező akciós potenciál leírására alkották meg elméletüket, melynek lényege az, hogy a membrán jellegzetes, inger hatására bekövetkező feszültségváltozása ionáramok segítségével felírható. A Hodgkin-Huxley modell feszültségváltozásra és ionáramokra vonatkozó differenciálegyenlet-rendszer segítségével foglalható össze:

$C \cdot dV/dt = I_{Na} + I_K + I_l$  (ahol  $C$  a membrán elektromos kapacitása és  $I$  jelöli az aktív nátrium és kálium, illetve a passzív szivárgási áramot.)

$$I_{Na} = g_{Na}^{max} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V - E_{Na})$$

$$I_K = g_K^{max} \cdot n^4 \cdot (V - E_K)$$

$$I_l = g_l \cdot (V - E_l)$$

Itt  $g^{max}$  az egyes csatornákhöz tartozó maximális vezetőképesség,  $E$  az egyes ionáramokra jellemző egyensúlyi potenciál,  $m$ ,  $h$  és  $n$  pedig az adott csatorna állapot paraméterei, amelyekre egyenként a következő differenciálegyenlet vonatkozik:

$$dx/dt = A_x(V) \cdot x + B_x(V) \cdot (1-x) \quad x = m, h, n$$

Az eredeti Hodgkin-Huxley modell még csak egyetlen axonra vonatkozott, viszont az idegtudományi kutatásoknak köszönhetően újabb és újabb adatok lettek ismertek a központi idegrendszer működését illetően. A kábelegyenletnek elnevezett parciális differenciálegyenlet már a feszültség térbeli változásainak kifejezésére is alkalmas:

$T \cdot V_t = L^2 \cdot V_{xx} + R \cdot (I_{ionic} + I_{ext} + I_{syn})$  ( $T$  a membrán időállandója, amely a membrán elektromos kapacitásától és a membrán keresztirányú  $R$  ellenállásától függ;  $L$  a membránt jellemző karakterisztikus hossz, amely a membrán hosszanti és keresztirányú ellenállásának, valamint a kábel keresztmetszetének függvénye;  $I_{ionic}$  a különféle egyedi, aktív ionáramok összegzése;  $I_{syn}$  pedig a szinaptikus ingerületátvitel hatására keletkező szinaptikus áram.) (Érdi, Aradi et al. 1997)

A részletes egysejt modellekből felépülő hálózatokon történő szimuláció még jelenleg is rendkívül időigényesnek számít. A számítások csökkentésének egyik módja, hogy egyetlen neuronmodell több, azonos típusú idegsejtet szimbolizál. (Érdi, Aradi et al. 1997)

A neuronhálózat működésének lényege az, hogy a neuronok aktivitása változik a külső inger, valamint a többi neuron szinapszisok által közvetített hatására. Ez az alábbi differenciálegyenlettel írható le:

$da/dt = f(a, S, t)$  (ahol  $a$  az összes neuron aktivitásából képzett vektor,  $S$  pedig a szinaptikus hatékonyság-mátrix. Az  $f$  függvény alakja határozza meg az aktivitásdinamikát.) (Érdi, Aradi et al. 1997)

Ennek háttérében az áll, hogy az egyes sejtek bemenetei és tüzelési frekvenciája között közvetlen kapcsolatot lehet találni, amelyet egy nemlineáris szigmoid-függvény segítségével lehet leírni. (Érdi, Aradi et al. 1997)

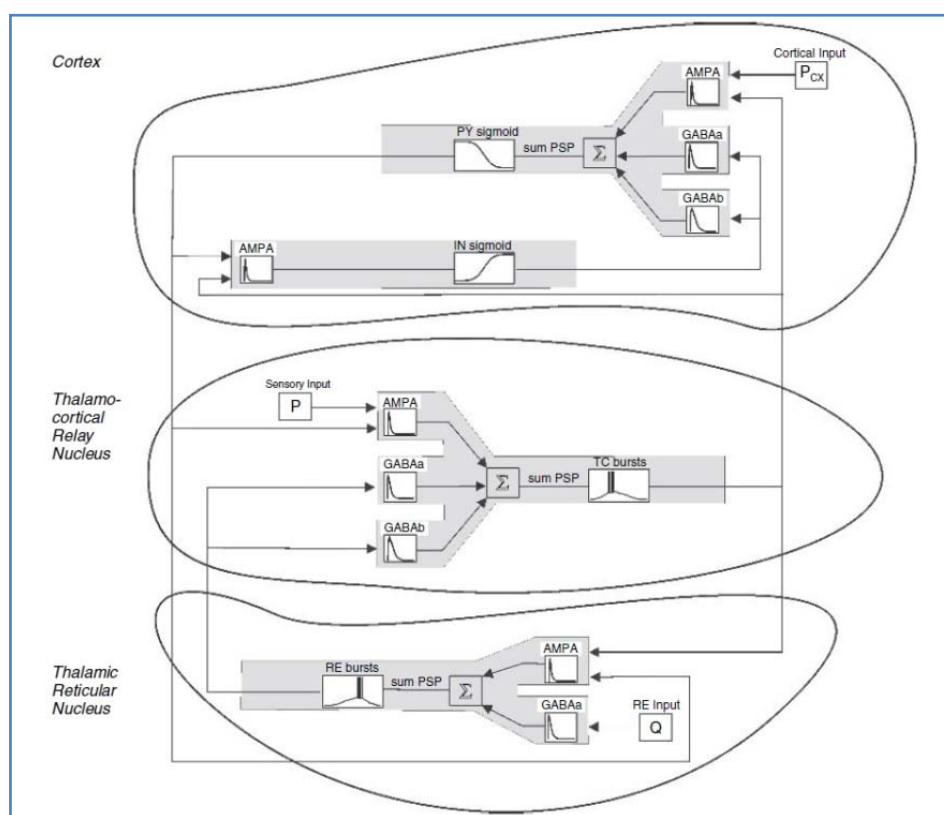
$$f(a, S, t) = -c \cdot a + g(Sa) \quad (\text{ahol a } g \text{ szigmoid függvény})$$

A neurodinamikus modellezésben nincs szükség arra, hogy valamennyi idegsejt működését leírjuk, hiszen a neuronpopulációkat alkotó idegsejtek viselkedése egy vizsgált

tartományban azonosnak tekinthetők, és ezen neuronpopulációk aktivitásának eloszlásfüggvényeiből próbálják a valódi hálózat működésének kiemelt elemeit feltárni. (Érdi, Aradi et al. 1997)

### 1.7.1 A talamokortikális kör számítógépes modellje

A talamokortikális hálózat modellezésére már 1974-ben készített egy úgynevezett neurodinamikus modellt Lopes da Silva. A neurodinamikus modell abban különbözik az egyedi neuronmodellektől, hogy ebben az esetben neuronpopulációk átlag membránpotenciáljának időbeli változásai kerülnek modellezésre. Ez a modell jelentette a kiindulópontot Piotr Suffczynski és munkatársai számára, akik az eredeti, egy modulós, két, egymással kapcsolatban álló neuronpopulációból álló modellt kibővítették. A bővítés eredményeként a modell jelenlegi verziójában két modulból áll, egy kortikális és egy talamikus modulból, melyben négy, egymással kapcsolatban álló neuronpopuláció található, ezek a piramisisejtek (PY), a kortikális interneuronok (IN), talamokortikális sejtek (TC), valamint a talamusz retikuláris sejtjei (RE). (Suffczynski, Kalitzin et al. 2004)

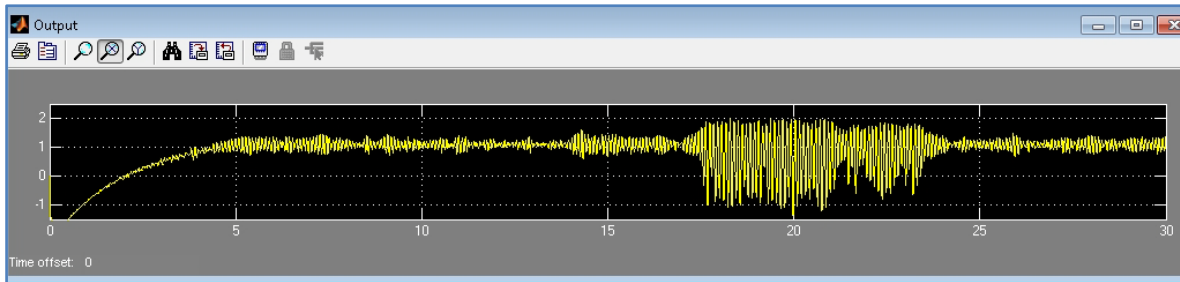


9. ábra A modell áttekintő sémája – forrás (Suffczynski, Kalitzin et al. 2004)

A talamikus modulban a talamokortikális sejtek (TC) populációja a talamusz retikuláris sejtjeivel (RE) áll kapcsolatban. Az RE sejtek visszahatnak a TC populációra gátló  $GABA_A$  és  $GABA_B$  szinapszisokon keresztül. A TC sejtek külső serkentő bemenettel rendelkeznek, amely megfelel a felszálló afferens pályáknak (Gauss-féle fehér zaj DC komponenssel - P), míg az RE sejtek külső gátló inputot (Q) kapnak, melyek megfeleltethetők a szomszédos RE sejteknek, mivel azok kölcsönösen kapcsolatban állnak egymással gátló szinapszisokon keresztül. A kortikális modulban a piramisisejtek (PY) és a gátló interneuronok (IN) alkotnak egy negatív visszacsatolású hurkot. A PY sejtek azon túl, hogy az IN sejtekkel kapcsolatban állnak, serkentő szinapszisokat küldenek a TC és RE sejtekhez is. És viszont, a TC sejtek serkentik a PY és IN sejteket is. A PY populáció ezen kívül külső kortikális serkentő bemenettel bír (Gauss-féle fehér zaj DC komponenssel -

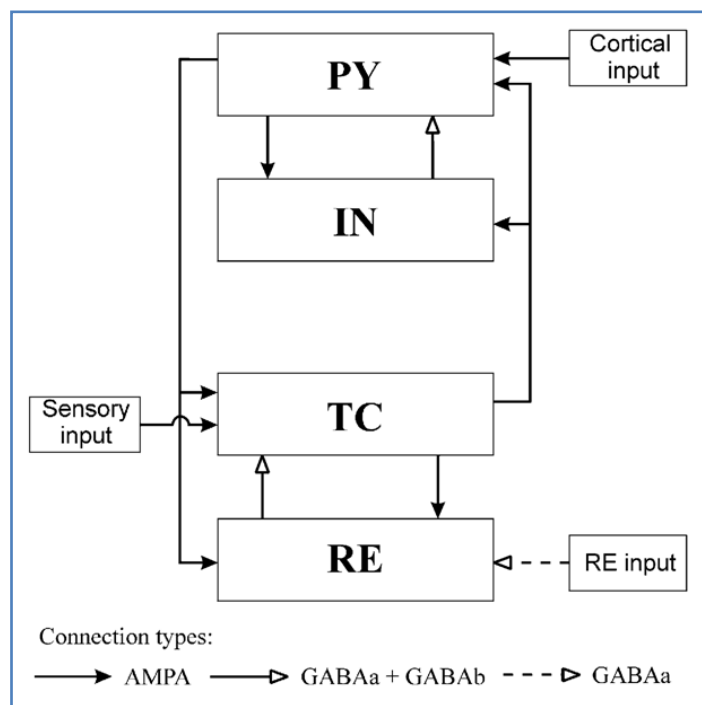


$P_{CX}$ ), amely a szimulációban nem szereplő más piramissejtek glutamaterg serkentő szinapszisait modellezi. A modellben szereplő valamennyi serkentő szinapszis AMPA receptorokkal kapcsolódik. A modell kimenete a PY sejtek átlagos membránpotenciálja ( $V_{CX}$ ). (Suffczynski, Kalitzin et al. 2004)



10. ábra A szimuláció kimenetének ( $V_{CX}$ ) mintázata 30 s futtatás után

A modell futtatásának eredményeként létrejövő kimeneten a jel kétféle állapota figyelhető meg: egy 11 Hz körüli alvási orsó-szerű állapot, amely a normál állapotnak felel meg, illetve egy 9 Hz körüli THK-szerű mintázat, amely az epileptikus működést hivatott bemutatni. A modell normál állapotú, alvási orsó-szerű működését a TC és RE populációk kölcsönhatása hozza létre. Az RE sejtek serkentő szinapszisa felelősek a TC sejtek alacsony küszöbű tüskéinek létrehozásában, amelyek pedig aktiválják a GABAerg RE neuronokat. Ez a talamikus eredetű alvási orsó mintázat a kortikális terület azonos frekvenciájú aktivitását váltja ki. A normál aktivitás alatt a TC és PY sejtekben található  $GABA_B$  receptorok nem érik el az aktiválódásukhoz szükséges küszöbértéket. A szimulációs mintázat megváltozásához tehát az szükséges, hogy a  $GABA_B$  receptorok működését bekapcsoló érték túlhaladjon egy bizonyos szintet, aminek aztán az eredménye egy THK-szerű, dominánsan 9 Hz amplitudójú oszcilláció. Ezen mintázat frekvenciája és amplitudója a rendszerben levő  $GABA_A$  és  $GABA_B$  értékektől függ. (Suffczynski, Kalitzin et al. 2004)



11. ábra A szinaptikusok kapcsolatok áttekintő sémája – forrás (Suffczynski, Kalitzin et al. 2004)

## 2 Célkitűzés

Bemutatni annak a lehetőségét, hogy hogyan lehet egy realiztikus thalamo-kortikális modell segítségével vegyületek hatásmechanizmusát tanulmányozni egy abszens epilepszia modellben

Kontroll és klonidinnal kezelt állatokban mérhető abszens epileptikus rohamok statisztikai elemzése

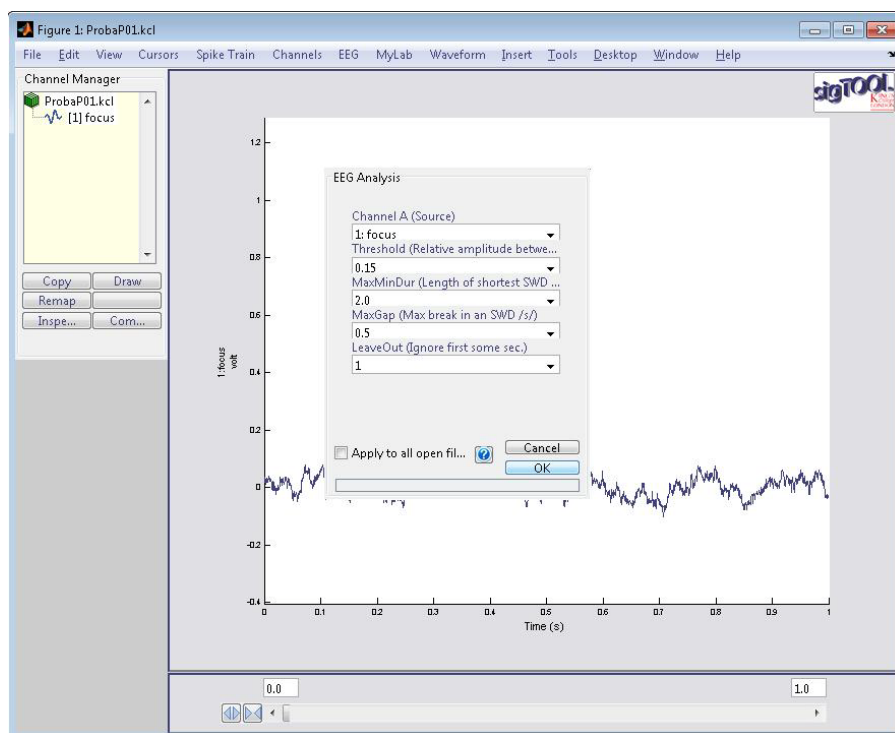
A modell statisztikai összehasonlítása a kísérleti adatokkal.

### 3 Módszerek

A statisztikai kiértékelés során használt minta egyike 0.05 mg/kg klonidin injekciót kapott intraparietálisan. Az EEG rögzítése az injekció beadását követő 30. percben kezdődött és 4 órányi adat került rögzítésre, mind a klonidinnal kezelt mintából, mind pedig a kontrollból. A rögzítésre került EEG regisztrátumból egy-egy darab kontroll, valamint klonidinnal kezelt 30 perces minta került kiválasztásra.

Az adatok kiértékeléséhez a szoftveres háttér a MathWorks Inc. MATLAB programának R2010b (7.11.0.584) verziója szolgáltatta. A szimuláció futtatása a MathWorks Inc. Simulink 7.6 verziójával történt. A nyers EEG adatok kiértékelése a MATLAB program alá fejlesztett sigTOOL (sigTOOL Project at King's College London) program 0.95 veriójával történt.

Az EEG adatok értékeléséhez szükséges volt a jelek megfelelő átalakítása is. Az erre szolgáló, sigTOOL alá fejlesztett MATLAB script konzulensem, Dr. Molnár Péter munkája. A scriptben a jelek átkódolása Complex Morlet Wavelet átalakítással történt. A THK detektálásánál használt küszöbérték 0.15. A rohamok hosszának minimális értéke 2 s. A megengedett maximális rés két THK között 0.5 s. Figyelmen kívül lett hagyva a THK időtartamnál 1 s. (Sitnikova, Hramov et al. 2009)



12. ábra A sigTOOL program

A Fast Fourier Transform alapú EEG spektrum analízisnél a Welch módszer és 1 s-os Hamming ablak módszer volt használva, 1 Hz-es felbontással.

A statisztikai kiértékelések a Microsoft Office programcsomag Excel 2007 szoftverével történtek. A kiértékeléseknél egytényezős varianciánalízist (ANOVA), és t-tesztet használtam.

Az *in vivo* adatok modellel történő összehasonlításánál a szimuláció 30 percen át futott, időköze 0.001 s volt és a paraméterek megegyeztek a referenciaértékekkel (referencia ide). A modell paramétereinek vizsgálatakor a szimuláció futási ideje 30 perc volt, a módosult paraméterek a 13. ábrán olvashatók. A szimuláció mintavételi tartománya 1000 Hz volt.

	Referencia						
$I_T$ áram	800	780	790	810	820		
GABA <sub>A</sub> koncentráció	1	0.7	0.8	0.9	1.1	1.2	1.3

13. ábra A modell változtatott paramétereinek listája

## 4 Eredmények

Dolgozatom vizsgálati részében az abszens epilepsiára jellemző túske-hullám komplexumok kvantitatív vizsgálatával foglalkoztam *in vivo* és *in silico* eredmények alapul vételével. A statisztikai analízis során az abszens rohamok száma, azok időtartama, illetve a rohamok alatti frekvencia átlaga lettek figyelembe véve.

### 4.1 A kontroll, valamint a szimulációs adatok összehasonlítása

Az összehasonlítás célja az volt, hogy a modell referenciaértékeken történő futtatása során kapott eredmények mennyire feleltethetők meg a laboratóriumi körülmények között zajló élettani kísérlet eredményeivel. A vizsgálat eredményeinek számszerű összegzése a 16. ábrán látható.

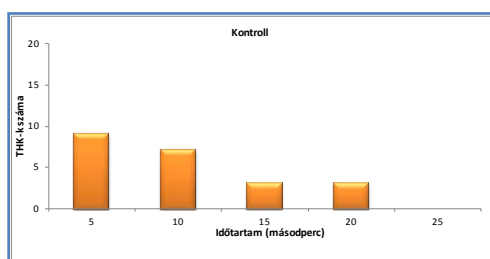
#### 4.1.1 Túske-hullám komplexek száma

A statisztikai vizsgálat során a referenciértékeken szimulált adatsor, valamint az *in vivo* kontroll adatok összehasonlítása került elvégzésre. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a túske-hullám komplexumok száma a szimulált mintában (35) magasabb volt, mint a kontroll adatsorban (22).

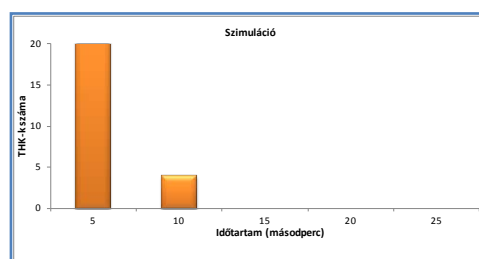
#### 4.1.2 Túske-hullám komplexek hossza és eloszlása

A mintákat elemezve megállapítható, hogy a kontrollban regisztrált rohamok időtartama és azok átlaga is szignifikánsan magasabb volt, mint a szimulációs adatokban.

A különbség még jobban megfigyelhető, ha figyelembe vesszük a rohamok időbeli eloszlását is, mely szerint a szimulált adatsorban észlelt THK-k 88 %-a rövidebb volt, mint 5 másodperc. (14. és 15. ábra)



14. ábra Kontroll hisztogram



15. ábra Szimuláció hisztogram

#### 4.1.3 Túske-hullám komplexek frekvenciája

Szignifikáns különbség volt megfigyelhető a két minta között a domináns frekvencia tekintetében is. A kontroll esetében a frekvenciák átlaga 8.25 Hz volt. Ehhez képest a szimulációban rögzített rohamok átlagos frekvenciaértéke 9.56 Hz volt.

#### 4.1.4 A vizsgálat összegzése

A két adatsort összehasonlítva megállapítható, hogy azok között jelentős különbségek észlelhetők. A különbség leginkább a rohamok időtartamát, illetve azok időbeli eloszlását figyelembe véve jelentősek.

	Kontroll	Szimuláció
THK szám	22	35
THK összesített idő (s)	168,81	112,78
THK időtartam (átlag, s)	7,67	3,22
Frekvencia (átlag, Hz)	8,25	9,56

16. ábra A kontroll valamint a szimulációs adatok összehasonlítása

## 4.2 A kontroll, valamint a klonidinnal kezelt minta összehasonlítása

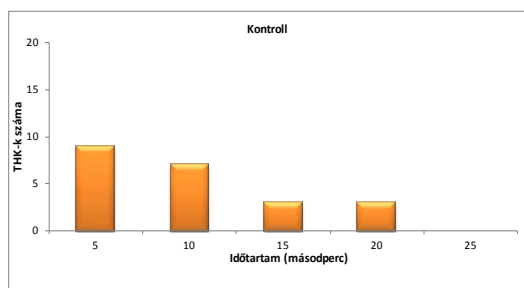
A vizsgálat során arra kerestem a választ, hogy milyen EEG felvételen fellelhető különbségek vannak az *in vivo* kísérleti eredmények között. Az eredmények összesítése a 20. ábrán található.

### 4.2.1 Tüske-hullám komplexek száma

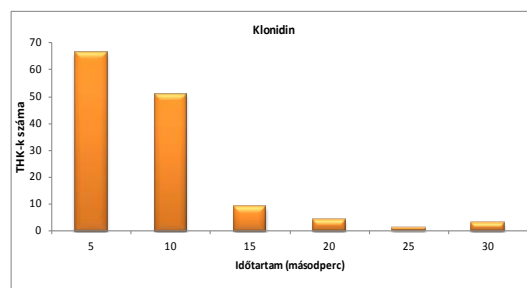
A klonidinnal végzett több kísérlet publikált eredményeinek megfelelően a regisztrált THK szám szignifikánsan magasabb volt a klonidinnal kezelt mintában (134), mint a kontrollban (22).

### 4.2.2 Tüske-hullám komplexek hossza és eloszlása

Az EEG kiértékelés során észlelt rohamok összesített ideje szignifikánsan magasabb volt a klonidinnal kezelt mintában, ám az egyes rohamok időtartama között nem volt szignifikáns különbség. A rohamok időbeli eloszlásának histogramja a 16. és 17. ábrán látható.



17. ábra Kontroll minta histogram



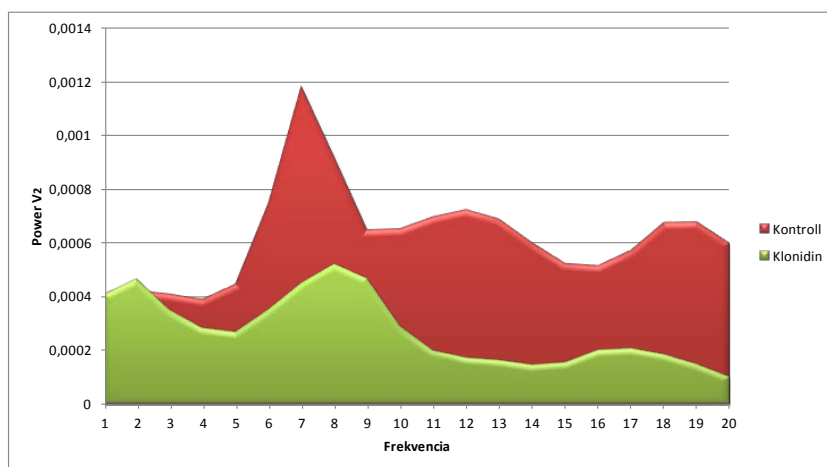
18. ábra Klonidin minta histogram

### 4.2.3 Tüske-hullám komplexek frekvenciája

A kontroll adatsor átlagosan 8.25 Hz-es frekvenciája a klonidinnal kezelt mintában 7.54 Hz-re csökkent.

### 4.2.4 Amplitúdó karakterisztika

A kontroll adatokban az 1-3 Hz frekvenciatartomány kivételével szignifikánsan magasabb volt az EEG spektrum értéke. (19. ábra)



19. ábra Amplitúdó karakterisztika

#### 4.2.5 A vizsgálat összegzése

Az *in vivo* eredmények azt bizonyítják, hogy a klonidin szignifikánsan növeli az abszens epilepsziás rohamok előfordulási gyakoriságát, valamint azok összesített időtartamát.

	Kontroll	Klonidin
THK szám	22	134
THK összesített idő (s)	168,81	887,55
THK időtartam (átlag, s)	7,67	6,62
Frekvencia (átlag, Hz)	8,25	7,54

20. ábra A kontroll valamint a klonidinnal kezelt minta adatainak összehasonlítása

#### 4.3 A modell paramétereinek a vizsgálata

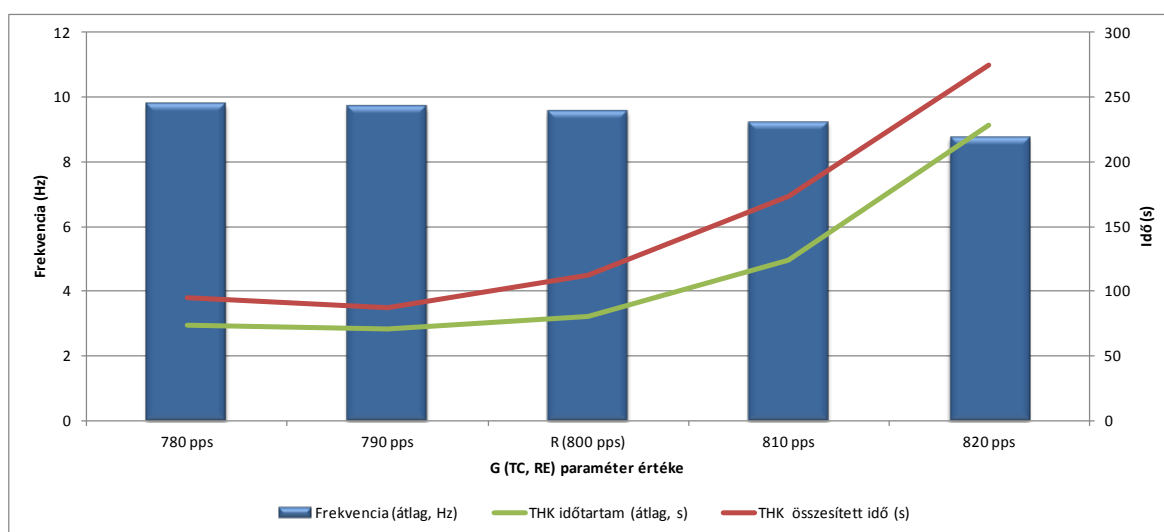
Az analízis során arra kerestem a választ, hogy a modell paramétereinek a módosításával lehetséges-e az *in vivo* eredmények reprodukciója.

##### 4.3.1 Az $I_T$ áram vizsgálata

Az IT áram nagyságát a  $G_{RE}$  és  $G_{TC}$  paraméterek szabályozzák. Ezek referenciaértéke 800 pps. A paraméter növelésének hatására növekedett az egyes rohamok időtartama, illetve ezek összesített ideje is. A domináns frekvencia tekintetében is növekedés volt megfigyelhető. A paraméterek csökkentése negatív irányba tolta el a megfigyelt értékeket. (21. és 22. ábra)

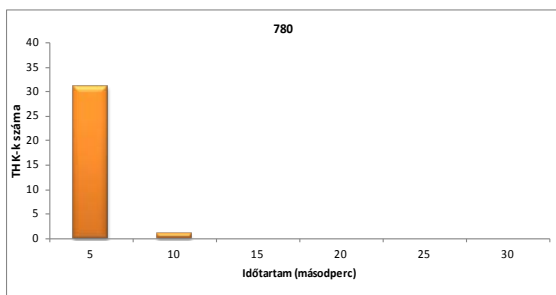
	780 pps	790 pps	R (800 pps)	810 pps	820 pps
THK szám	32	31	35	35	30
THK összesített idő (s)	94.59	87.57	112.78	173.68	274.2
THK időtartam (átlag, s)	2.95	2.82	3.22	4.96	9.14
Frekvencia (átlag, Hz)	9.78	9.71	9.56	9.23	8.74

21. ábra A  $G_{TC}$  és  $G_{RE}$  paraméterek hatása a szimuláció eredményére. R a referenciaértéket jelöli.

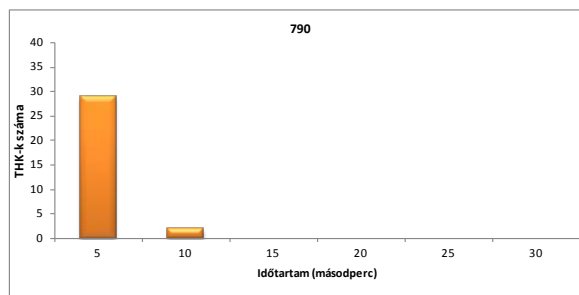


22. ábra A  $G_{TC}$  és  $G_{RE}$  paraméterek hatása a szimuláció eredményére. R a referenciaértéket jelöli.

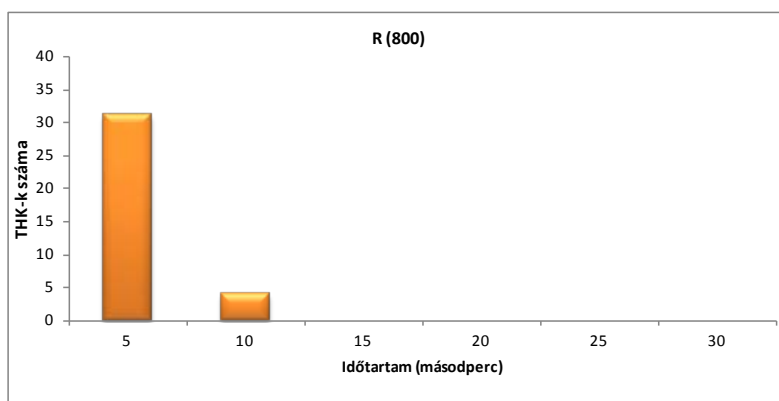
Az egyes rohamok időbeli eloszlása tekintetében a referenciaértéktől való pozitív irányú eltérés csökkentette az 5 másodpercnél rövidebb ideig tartó számát, míg a negatív irányú eltolás az 5 másodperc alatti rohamok számát növelte. (23-27. ábrák)



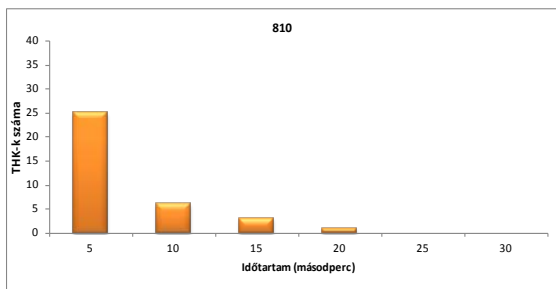
23. ábra THK hisztogram 780 pps



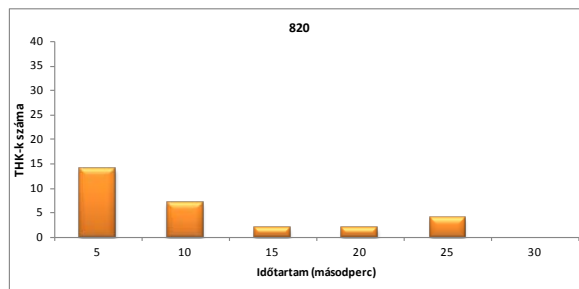
24. ábra THK hisztogram 790 pps



25. ábra THK hisztogram referenciaértéken – 800 pps



26. ábra THK hisztogram 810 pps



27. ábra THK hisztogram 820 pps

#### 4.3.1.1 A vizsgálat összegzése

Az  $I_T$  áram 800 pps-ről 820 pps-re növelésével sikerült a domináns frekvencia tekintetében közelíteni a kontroll mintában mért értékhez, azonban a csökkenő frekvenciával fordítottan arányosan változott a rohamok időtartama, amely így már meghaladta a kontroll eredményekét. Az egyes rohamok időtartama és eloszlásuk a paraméter növelésével közelített leginkább a kontroll eredményekhez.

A referenciaértéktől való negatív irányú eltérés hatására a vizsgálatba vont paraméterek inkább távolodtak az *in vivo* eredményektől.

A paraméter módosítása nem volt lényeges hatással a rohamok számára.

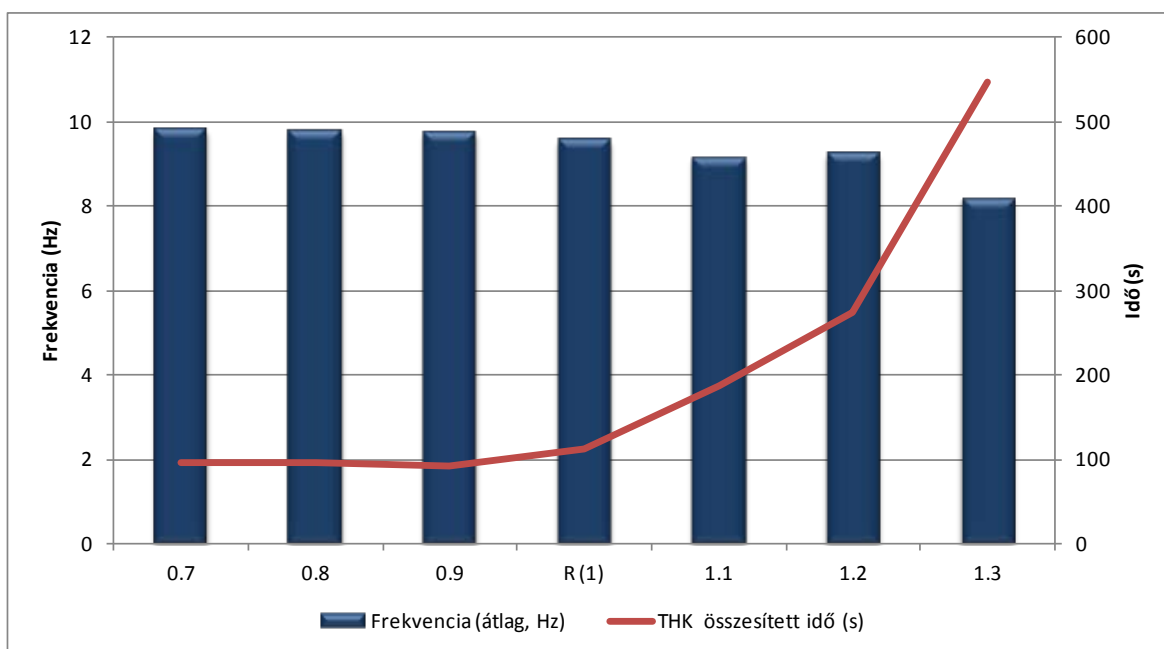


### 4.3.2 A GABA koncentráció vizsgálata

A TC populáció GABA<sub>A</sub> szintjének a referenciértéktől pozitív irányban való eltérése fokozta a rohamok összesített időtartamát és csökkentette a domináns frekvencia értékét. A referenciérték negatív irányba való eltolása a rohamok összidejének csökkenését, a frekvenciának a növekedését eredményezte. (28. és 29. ábra)

	0.7	0.8	0.9	R (1)	1.1	1.2	1.3
THK összesített idő (s)	95.24	95.75	92.69	112.78	186.39	273.22	546.68
Frekvencia (átlag, Hz)	9.81	9.78	9.75	9.56	9.14	9.23	8.17

28. ábra A TC populáció GABA<sub>A</sub> szintjének módosításának a hatása a rohamok számára és frekvenciájára



29. ábra A TC populáció GABA<sub>A</sub> szintjének módosításának a hatása a rohamok számára és frekvenciájára

#### 4.3.2.1 A vizsgálat összegzése

A GABA<sub>A</sub> szint beállítására szolgáló c2 paraméter növelésének hatására a frekvencia a kontroll szintjére csökkent, ám ezzel párhuzamosan a rohamok időtartama ugrásszerűen megnövekedett. A paraméter negatív irányú változtatása a megfigyelt értékekben nem okozott értékelhető változást.

## 5 Megvitatás

Szakedolgozatomban elsőként az *in vivo* WAG/Rij patkányokon végzett kísérlet kontroll eredményeit hasonlítottam össze a modell referenciaértékeken futtatott szimulációjával. Az eredmények alapján elmondható, hogy a kapott eredmények jelentősen különböznek egymástól. (16. ábra) A szimulált adatsorban jellemzők voltak a rövid időtartamú rohamok (< 5 s), valamint a domináns frekvencia átlagos 9.56 Hz értéke meghaladta a kontroll 8.25 Hz-es értékét.

Munkám következő szakaszában a rendelkezésre álló *in vivo* adatok statisztikai összehasonlítását végeztem el. Több vizsgálat is alátámasztja, hogy a noradrenerg rendszer kiemelt jelentőséget kap az absence epilepsziák tüske-hullám komplexeinek kialakulásában oly módon, hogy az  $\alpha_2$  receptorokra ható vegyületek módosítják a talamokortikális körben a tüzelési mintázatot. (Coenen and Luijtelaar 2003; Sitnikova and van Luijtelaar 2005; Kovacs, Czurko et al. 2010) Az *in vivo* mérési adatok alapján megállapítható, hogy a klonidinnel történő kezelést követően szignifikánsan növekedett mind a tüske-hullám komplexumok száma, mind pedig azok időtartama a kontroll adatokhoz képest. A klonidinnel végzett kísérletek során több modellszervezetben – WAG/Rij, GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg), Fisher és Charles Rivers patkányokban – is növekedett az absence rohamok előfordulási gyakorisága. (Kleinlogel 1985; Micheletti, Warter et al. 1987; Buzsaki, Kennedy et al. 1991; van Luijtelaar 1997; Sitnikova and van Luijtelaar 2005)

A klonidin módosította az EEG spektrumot. Az 1-3 Hz-es frekvenciatartományban csökkent a spektrum, a többi vizsgált (4-20 Hz) frekvenciatartományban szignifikánsan magasabb volt az EEG spektrum értéke. Ez ellentmond azoknak az eredményeknek, amelyek szerint a klonidin hatására a retikuláris talamusz sejtek kivételével csökkent az

EEG spektrum. (Sitnikova and van Luijtelaar 2005) (Seidel, Maze et al. 1995) (Sebban, Zhang et al. 1999) A spektrum változásának élettani alapját az adja, hogy  $\alpha_2$  receptorok eloszlása az agy különböző területein nem egyforma.  $\alpha_2$  receptorok kisebb számban vannak jelen a talamuszban és a kortex területén, amely a klonidin hatásását is befolyásolják. (Happe, Bylund et al. 1999)

Mivel az *in vivo* adatok és a szimulált adatsor vizsgált paraméterei különböztek egymástól ezért megpróbáltam a modell beállításainak változtatásával közelíteni a szimuláció eredményeit a kontroll adatokhoz.

A szimulációban használt modell egy talamikus, valamint egy kortikális modulból álló rendszer, amely a talamokortikális hálózat modellezésére lett kialakítva. A modell kialakításánál a készítőik WAG/Rij, valamint GAERS patkányok kísérleti adatait használták fel. (Suffczynski, Kalitzin et al. 2004) A modellel sikeresen szimulálták a GABAerg mechanizmusra ható Vigabatrin vegyület hatását. (Bouwman, Suffczynski et al. 2007)

A modell kimenete egy kétállapotú rendszer, melyben az epileptikus aktivitást 9 Hz-es, nagy amplitudójú oszcilláció reprezentál, míg a normál aktivitás idején 11 Hz-es alvási orsókat formáló oszcilláció figyelhető meg. Az átmenet egyik állapotból a másikba spontán történik, azaz nem szükséges a paraméterek megváltoztatása a tranzícióhoz. (Suffczynski, Kalitzin et al. 2004)

A modell 65 módosítható paramétere közül a rohamok számát, időtartamát, valamint domináns frekvenciáját több paraméterrel is lehet módosítani. A szimuláció mintázatának változását elérhetjük a GABA<sub>A</sub> koncentráció változtatása, vagy a kortikális interneuronok szigmoid transzfer függvényének módosítása, illetve az I<sub>T</sub> áram szintjének változtatásával is. (Suffczynski, Kalitzin et al. 2004)

Dolgozatomban a GABA<sub>A</sub> koncentráció változtatásának, illetve az I<sub>T</sub> áram módosításának a hatását vizsgáltam. A szigmoid függvény változtatására idő hiányában már nem került sor.

Az I<sub>T</sub> áram csökkenésének hatására csökkent a rohamok összesített hossza, az egyes rohamok hossza, viszont növekedett a frekvencia. A paraméter növelésének hatásaként növekedett a tüske-hullám komplexumok összesített, valamint egyedi hossza is, illetve csökkent a frekvencia. (21. ábra) A modell ezen paraméterének beállításában a készítőik a GAERS patkányok kísérleti adataira támaszkodtak, melyek szerint az alacsony küszöbű (I<sub>T</sub>) áram növelésének hatására növekszik a rohamok időtartama. (Tsakiridou, Bertollini et al. 1995) Más kísérletek szerint az I<sub>T</sub> áram csökkenésének hatására csökken a Ca<sup>2+</sup> dependens K<sup>+</sup> áram is, és ezek együttes hatására csökken a rohamok összesített időtartama. (Avanzini, de Curtis et al. 1992; Thomas and Grisar 2000) Az ethosuximide nevű antiepileptikum hatását feltételezhetően az I<sub>T</sub> áram csökkenésén keresztül fejti ki. (Coulter, Huguenard et al. 1989)

A GABA koncentráció módosítását csak a TC (c2 paraméter) populáción végeztem el. A koncentráció növelésének hatására növekedett a rohamok összesített időtartama, és ezzel párhuzamosan csökkent a domináns frekvencia értéke is. Ezek az eredmények megegyeznek egy korábban már publikált vizsgálat sorozat eredményeivel, amely szerint csak a TC populáció GABA koncentrációjának módosulása az, amely az említett hatást váltja ki és a rendszer bármely más részében bekövetkező koncentráció módosulás ezzel

ellentétes, vagy figyelmen kívül hagyható változást vált ki. (Bouwman, Suffczynski et al. 2007)

A paraméterek változtatásával lehet közelíteni az *in vivo* kontroll értékekhez, ám nem magyarázzák a klonidin hatását. A noradrenerg rendszer absence epilepsziában betöltött szerepének tisztázására a paraméterek további vizsgálata, illetve a modellben nem szereplő, de feltételezett hatással rendelkező paraméterek beállítása szükséges.

#### Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni konzulensemnek, Dr. Molnár Péternek az iránymutatást, az írás alatti folyamatos segítségnyújtást. Dr. Kovács Zsoltnak a klonidinnel végzett kísérletek adatainak biztosítását szeretném megköszönni.

Köszönetemet szeretném kifejezni feleségemnek is, aki az eltelt három évben türelmével biztosította azt, hogy tanulmányaimat folytathassam.

## 6 Irodalomjegyzék

Avanzini, G., M. de Curtis, et al. (1992). "Role of the thalamic reticular nucleus in the generation of rhythmic thalamo-cortical activities subserving spike and waves." J Neural Transm Suppl **35**: 85-95.

Blumenfeld, H. (2002). "The thalamus and seizures." Arch Neurol **59**(1): 135-137.

Blumenfeld, H. and D. A. Coulter, Eds. (2008). Thalamocortical Anatomy and Physiology. Epilepsy: A Comprehensive Textbook, 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins.

Bouwman, B. M., P. Suffczynski, et al. (2007). "GABAergic mechanisms in absence epilepsy: a computational model of absence epilepsy simulating spike and wave discharges after vigabatrin in WAG/Rij rats." Eur J Neurosci **25**(9): 2783-2790.

Buzsaki, G., B. Kennedy, et al. (1991). "Noradrenergic Control of Thalamic Oscillation: the Role of alpha-2 Receptors." Eur J Neurosci **3**(3): 222-229.

Coenen, A. M. L. and E. L. J. M. v. Luijtelaar (2003). "Genetic Animal Models for Absence Epilepsy: A review of the Wag/Rij Strain of Rats." Behavior Genetics **33**(No 6).

Coulter, D. A., J. R. Huguenard, et al. (1989). "Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons." Ann Neurol **25**(6): 582-593.

Destexhe, A., D. A. McCormick, et al. (1999). "Thalamic and thalamocortical mechanisms underlying 3 Hz spike-and-wave discharges." Prog Brain Res **121**: 289-307.

Drinkenburg, W. H., E. L. van Luijtelaar, et al. (1993). "Aberrant transients in the EEG of epileptic rats: a spectral analytical approach." Physiol Behav **54**(4): 779-783.

Engel, J. and T. A. Pedley (2008). Epilepsy: A Comprehensive Textbook, 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins.

Érdi, P., I. Aradi, et al. (1997). "A matematikai modellek szerepe az idegrendszerkutatásban." from <http://www.kfki.hu/chemonet/hun/eloado/neuro/index.html>.

Halász, P. (1997). Epilepsziás tünetegyüttesek, Springer.

Happe, H. K., D. B. Bylund, et al. (1999). "Alpha-2 adrenergic receptor functional coupling to G proteins in rat brain during postnatal development." J Pharmacol Exp Ther **288**(3): 1134-1142.

Holló, Janszky, et al. (2005). Az antiepilepsziás terápia gyakorlata.

Kahle, W. (1996). Anatómia III., Springer Hungarica

Kleinlogel, H. (1985). "Spontaneous EEG paroxysms in the rat: effects of psychotropic and alpha-adrenergic agents." Neuropsychobiology **13**(4): 206-213.

Kovacs, Z., A. Czurko, et al. (2010). "Clomipramine increases the incidence and duration of spike-wave discharges in freely moving WAG/Rij rats." Epilepsy Res **90**(1-2): 167-170.

Lennox, W. G. and D. H. Jolly (1954). "Seizures, brain waves and intelligence tests of epileptic twins." Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis **33**: 325-345.

Loscher, W. (1984). "Genetic animal models of epilepsy as a unique resource for the evaluation of anticonvulsant drugs. A review." Methods Find Exp Clin Pharmacol **6**(9): 531-547.

Luijtelaar, E. L. J. M. v. and A. M. L. Coenen (1986). "Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats." Neurosciences Letters **70**: 393-397.

McCormick, D. A. and H. C. Pape (1990). "Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurones." J Physiol **431**: 291-318.

Meeren, H. K., J. P. Pijn, et al. (2002). "Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats." J Neurosci **22**(4): 1480-1495.

Micheletti, G., J. M. Warter, et al. (1987). "Effects of drugs affecting noradrenergic neurotransmission in rats with spontaneous petit mal-like seizures." Eur J Pharmacol **135**(3): 397-402.

Midzianovskaia, I. S., G. D. Kuznetsova, et al. (2001). "Electrophysiological and pharmacological characteristics of two types of spike-wave discharges in WAG/Rij rats." Brain Res **911**(1): 62-70.

Neal, M. J. (2000). Rövid farmakológia, B+V Lap és Könyvkiadó Kft.

Sebban, C., X. Q. Zhang, et al. (1999). "Changes in EEG spectral power in the prefrontal cortex of conscious rats elicited by drugs interacting with dopaminergic and noradrenergic transmission." Br J Pharmacol **128**(5): 1045-1054.

Seidel, W. F., M. Maze, et al. (1995). "Alpha-2 adrenergic modulation of sleep: time-of-day-dependent pharmacodynamic profiles of dexmedetomidine and clonidine in the rat." J Pharmacol Exp Ther **275**(1): 263-273.

Sitnikova, E., A. E. Hramov, et al. (2009). "Sleep spindles and spike-wave discharges in EEG: Their generic features, similarities and distinctions disclosed with Fourier transform and continuous wavelet analysis." J Neurosci Methods **180**(2): 304-316.

Sitnikova, E. and G. van Luijelaar (2005). "Reduction of adrenergic neurotransmission with clonidine aggravates spike-wave seizures and alters activity in the cortex and the thalamus in WAG/Rij rats." Brain Res Bull **64**(6): 533-540.

Suffczynski, P., S. Kalitzin, et al. (2004). "Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network." Neuroscience **126**(2): 467-484.

Thomas, E. and T. Grisar (2000). "Increased synchrony with increase of a low-threshold calcium conductance in a model thalamic network: a phase-shift mechanism." Neural Comput **12**(7): 1553-1571.

Tsakiridou, E., L. Bertollini, et al. (1995). "Selective increase in T-type calcium conductance of reticular thalamic neurons in a rat model of absence epilepsy." J Neurosci **15**(4): 3110-3117.

van Luijtelaar, E. L. (1997). "Spike-wave discharges and sleep spindles in rats." Acta Neurobiol Exp (Wars) **57**(2): 113-121.

Világi, I. (2003). Neurokémia, Dialog Campuss.