

ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი

თინათინ გოცაძე

თალამუსის რეტიკულური ბირთვის მნიშვნელობა
ეპილეფსიური სტატუსის პათოგენეზში

03.00.13 – ფიზიოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

*მეცნიერი ხელმძღვანელი
ნანობაშვილი ზაქარია
ბიოლოგიურ მეცნიერებათა დოქტორი*

თბილისი

2006

ს ა რ ჩ ე ვ ი

1. შესავალი.

- ❖ -პრობლემის აქტუალობა.
- ❖ -კვლევის მიზანი და ამოცანები.
- ❖ -სამეცნიერო სიახლე.
- ❖ -ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება.

2. ლიტერატურის მიმოხილვა.

3. მეთოდოლოგია.

- 3.1 ვირთაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტები.
- 3.2 კატებზე ჩატარებული ექსპერიმენტები.

4. შედეგები და მათი განხილვა.

- 4.1 ვირთაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტები.
- 4.2 კატებზე ჩატარებული ექსპერიმენტები.

5. დასკვნები.

6. დამოწმებული ლიტერატურის სია.

1.შესავალი

პრობლემის აქტუალობა

ეპილექსიის მექანიზმთა კვლევა კვლავაც რჩება ნეირომეცნიერების აქტუალურ პრობლემად. ჯერ კიდევ მერლისი აღნიშნავდა, რომ ეპილექსიური აქტივობის შემაკავებელი მექანიზმების შესწავლა ნეიროფიზიოლოგიის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი და საკვანძო საკითხია (Merlis et al., 1974). დღეს უკვე აღარ არის საკამათო ის, რომ ეპილექსიის განვითარება თავის ტვინის ამაგზნებელ და შემაკავებელ სისტემებს შორის ურთიერთბალანსის დარღვევის შედეგია, რომ თავის ტვინის აგზნებული მდგომარეობა შემაკავებელ პროცესებზე ამაგზნებელი მექანიზმების პრევალირების გამოვლინებაა (Шеррингтон, 1969). აქედან გამომდინარე ეპილექტოგენეზის უკეთ შეცნობისათვის არანაკლებ აქტუალურია შემაკავებელი პროცესების შესწავლა, მათი შესუსტების განმსაზღვრელი ფაქტორების გამოვლენა და მექანიზმთა გარკვევა.

ტემპორალური წილის ეპილექსია ადამიანებში განვითარებული ეპილექსიის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ფორმაა (McNamara, 1993). “კინდლინგი” კი ამ ტიპის ეპილექსიის საყოველთაოდ აღიარებული მოდელია, რომლის დროსაც ლიმბური სტრუქტურების განმეორებითი სუბკონვულსიური სტიმულაცია განაპირობებს ეპილექსიური აქტივობის გაძლიერება-გავრცელებას, რაც საბოლოოდ

ქცევითი ტონურ-კლონური კრუნჩხვებით ვლინდება (Goddard et al., 1969; Racine, 1972; Lothman, Collins, 1981)

აღსანიშნავია, რომ ადამიანებში განვითარებული ტემპორალური წილის ეპილეფსიასთან უფრო მიახლოებულ მოდელს წარმოადგენს თვით-შენარჩუნებადი ეპილეფსიური სტატუსის (Self-Sustaining Status Epilepticus --- SSSE) მოდელი (კინდლინგის მოდიფიკაცია). სხვა კრუნჩხვითი მოდელებისაგან განსხვავებით ეს (SSSE)- მოდელი გულისხმობს ლიმბური სტრუქტურების ხანგრძლივი ელექტრული სტიმულაციით ისეთი გენერალიზებული კრუნჩხვითი რეაქციის გამოწვევას, რომელიც სტიმულაციის დასრულების შემდეგ ხანგრძლივი დროის განმავლობაში თავისთავად ნარჩუნდება. სხვაგვარად რომ ვთქვათ, მაღალი ინტენსივობის გენერალიზებული კრუნჩხვითი აქტივობა (ელექტროენცეფალოგრაფიული (ეეგ) მახასიათებლებითა და ქცევითი გამოვლინებებით) ყოველგვარი ელექტრული სტიმულაციის გარეშე სპონტანურად აღმოცენდება და ხანგრძლივი დროის განმავლობაში თავისთავად ნარჩუნდება (Lothman et al., 1989; Morimoto et al., 2004).

აღნიშნულ ცხოველურ მოდელში და ტემპორალური წილის ეპილეფსიით დაავადებულ ადამიანებში წარმოშობილი პროცესები მსგავსია, რადგანაც

1. არ ექვემდებარება მედიკამენტოზურ მკურნალობას;
2. გაურკვეველია ის პროცესები, რომლებიც საფუძვლად უდევს ორივე შემთხვევაში ჰიპერაგზნებადობის განვითარებას;

3. არასაკმარისადაა შესწავლილი ის მექანიზმები, რომლებიც შესაძლოა მონაწილეობდნენ აღნიშნული კრუნჩხვითი რეაქციების მოდულაციაში.

თავის ტვინის არასპეციფიკურ სტრუქტურებს შორის განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს თალამუსის რეტიკულური ბირთვი (თრბ). მით უფრო, რომ მას მნიშვნელოვანი სტრატეგიული მდებარეობა აქვს ნეოკორტექსსა და ქერქვეშა სტრუქტურებს შორის, და რაც მთავარია, დიდი წვლილი შეაქვს თალამუსის სინქრონულ აქტივობაში (Pinault, 2004). თრბ-ის როლი შესწავლილია აფერენტული იმპულსაციის გატარებასა და მოდულაციაში (Steriade et al., 1985), თალამო-კორტიკალურ სისტემაში თითისტარული აქტივობის წარმოშობაში (Дуринян, 1974; ნანობაშვილი, 1990), გენერალიზებული არაკონვულსიური ეპილეფსიისათვის დამახასიათებელი პათოლოგიური პიკ-ტალღური აქტივობის გენერაციაში (Steriade, Deschenes, 1984; Avanzini et al., 1992; Contreras, Steriade, 1995), ზურგის ტვინის რეფლექსურ მოქმედებაში (ნანობაშვილი, ჩივანიშვილი, 1992), მაგრამ ნაკლებად არის შესწავლილი გენერალიზებული კონვულსიური ეპილეფსიის განვითარებაში.

ცნობილია, რომ თალამო-კორტიკალური სისტემა პასუხისმგებელია პათოლოგიური, 3-4 ჰც სიხშირის რიტმის გენერაციაზე, რაც აბსანსის ტიპის გენერალიზებული არაკონვულსიური კრუნჩხვითი რეაქციებისთვისაა დამახასიათებელი (Panayiotopoulos et al., 1997; Pinault et al., 1998; Huntsman et al., 1999; Timofeev, Steriade 2004). მრავალი ექსპერიმენტული გამოკვლევით ეჭვგარეშეა, რომ თრბ-ის გაემ-ერგული ნეირონები, რომლებიც აფერენტულ იმპულსებს მიმღებლობენ

კორტიკო-თალამური და თალამო-კორტიკალური გლუტამატერგული ნეირონების აქსონების კოლატერალებით, მონაწილეობენ ზემოთაღნიშნული პათოლოგიური რიტმის ჩამოყალიბებაში (Steriade et al., 1998; Long et al., 2004). ამასთან ერთად, ნაჩვენებია, რომ თრბ-ის ნეირონების ტონური გააქტივება იწვევს თალამუსის სპეციფიკური და არასპეციფიკური ბირთვების სარელეო ნეირონებში ღრმა პოსტინაფსური შემაკავებელი პოტენციალების წარმოშობას (Steriade, Contreras, 1995; Cox et al., 1997).

დღეისათვის შეუსწავლელია თრბ-ის როლი ლიმბური სტრუქტურების გააქტივებით გამოწვეული თვით-შენარჩუნებადი ეპილეფსიური სტატუსის პათოგენეზში. ამიტომაც გადავწყვიტეთ ამ სტრუქტურის მნიშვნელობის გარკვევა გენერალიზებული კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარებაში.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

სადისერტაციო კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ეპილეფსიური სტატუსის პათოგენეზში თრბ-ის მნიშვნელობის გარკვევა და იმ მექანიზმების გამოვლენა, რომლებიც საფუძვლად უნდა ედოს ეპილეპტოგენეზში ამ სტრუქტურის მონაწილეობას.

ამ მიზნის განსახორციელებლად დასახული იქნა შემდეგი

კონკრეტული ამოცანები:

- ეპილეფსიური სტატუსის გამოწვევა და ეპილეპტოგენეზის პროცესზე თრბ-ის სტიმულაციის გავლენის შესწავლა;

- ფარმაკოლოგიური ნივთიერებებით კრუნჩხვითი რეაქციების გამოწვევა და მათ მიმდინარეობაზე დაკვირვება თრბ-ის გააქტივების ფონზე;
- კრუნჩხვით რეაქციებზე თრბ-ის გავლენის შესაძლო მექანიზმების გარკვევა;

სამეცნიერო სიახლე

თრბ-ის როლი ეპილეფსიური სტატუსის პათოგენეზში პირველად იქნა შესწავლილი.

ასევე პირველად იქნა გამოკვლეული ამ სტრუქტურის აქტივაციის გავლენა ფარმაკოლოგიური კონვულსანტებით გამოწვეული კრუნჩხვითი რეაქციების მიმდინარეობაზე.

ნაშრომში პირველად არის ნაჩვენები, რომ ეპილეფსიური სტატუსის განვითარების პროცესი განსხვავებულად მიმდინარეობს თრბ-ის ელექტრული სტიმულაციის ფონზე და მის გარეშე, რომ თრბ-ის აქტივაცია თრგუნავს მაღალი ინტენსივობის კრუნჩხვითი აქტივობის აღმოცენებისა და გენერალიზაციის პროცესს.

პირველადაა დადგენილი, რომ თრბ-ის გააქტივებისას მისი შემაკავებელი ნეირონების გამა-ამინოერბოს მჟავა (გაემ) - ერგულ სინაფსებში განვითარებული პოტენციაცია უნდა განაპირობებდეს კრუნჩხვითი რეაქციების გენერალიზაციის ბლოკირებას.

გამოთქმულია ვარაუდი თრბ-ის როლის მნიშვნელობაზე კრუნჩხვითი რეაქციების ცვლილებაში თავის ტვინის სხვადასხვა

ფუნქციური მდგომარეობის დროს (ძილ-ღვიძილის სხვადასხვა სტადიაში).

ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება

სადისერტაციო ნაშრომი წარმოადგენს ეპილექსიური სტატუსის ექსპერიმენტულ გამოკვლევას, სადაც ელექტროფიზიოლოგიური და სხვა მეთოდების გამოყენებით შესწავლილია თრბ-ის როლი ეპილექტოგენეზის პროცესში. დადგენილია ის სავარაუდო მექანიზმები, რომლებიც საფუძვლად უნდა ედოს თრბ-ის მიერ გენერალიზებული კრუნჩხვითი რეაქციების ბლოკირებას.

ნაშრომში ასახულია თრბ-ის ტეტანური გაღიზიანების საპასუხოდ თალამუსის სარელეო ბირთვის ნეირონებში მიმდინარე პლასტიკური ცვლილებები; გამოკვეთილია თრბ-ის, როგორც ძლიერი შემაკავებელი გაემ-ერგული სტრუქტურის დამთრგუნველი როლი ეპილექსიური სტატუსის პათოგენეზში.

ექსპერიმენტული გამოკვლევების შედეგებზე დაყრდნობით გაკეთებული დასკვნები და გამოთქმული მოსაზრებები შეიძლება გამოყენებულ იქნას კრუნჩხვითი რეაქციების კუპირების ახალი სტრატეგიის შემუშავებისთვის, ეპილექსიის სამკურნალო და პროფილაქტიკური მეთოდების სრულყოფისათვის, უფრო ეფექტური მედიკამენტების შექმნისათვის.

აქედან გამომდინარე ნაშრომი საინტერესო უნდა იყოს არა მხოლოდ ეპილეპტოგენეზის მექანიზმთა შესწავლით დაინტერესებული ნეირომეცნიერებისათვის, არამედ ნევროლოგიაში მოღვაწე კლინიკისტებისა და ფარმაკოლოგიური დარგის სპეციალისტებისათვის.

2. ლიტერატურის მიმოხილვა

ეპილეფსია წარმოადგენს თავის ტვინის ქრონიკულ პოლიეტოლოგიურ დაავადებას, რომელიც ხასიათდება შეტევითი ხასიათის გულყრების განვითარებით სხვადასხვა სახის კლინიკურ და პარაკლინიკურ სიმპტომებთან ერთად. (ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის ექსპერტთა განმარტება, Авакян, 2000). მისი ეტიოლოგიის, პათოგენეზისა და კლასიფიკაციის შესახებ სხვადასხვა შეხედულება არსებობს. ყველაზე მეტად აღიარებული და გავრცელებულია ეპილეფსიის საერთაშორისო კლასიფიკაცია, რომელიც 1989 წელს გამართულ კონგრესზე ეპილეფსიასთან ბრძოლის საერთაშორისო ლიგის (ILAE) მიერ იქნა შემუშავებული (Commission on classific., 1989). ამ კლასიფიკაციას საფუძვლად უდევს ორი პრინციპი - ლოკალიზაცია და ეტიოლოგია. ეტიოლოგიური ნიშნის მიხედვით ეპილეფსიის ყველა ფორმა სამ ძირითად ჯგუფადაა დიფერენცირებული: იდიოპათიურ, სიმპტომურ და კრიპტოგენულ ეპილეფსიად. ლოკალიზაციის პრინციპით კი (რომელიც ანატომიური ნიშნის გარდა გულყრის შეტევის თავისებურებებსაც მოიცავს)

ეპილეფსია იყოფა გენერალიზებულ და ფოკალურ (ლოკალურ) ფორმებად (Wilder, Schmidt, 1985; Карлов, 1990; Avoli et al., 2001).

ეპილეფსიის პათოგენეზში განიხილება თანმიმდევრული და ურთიერთდამოკიდებული შემდეგი ეტაპები: ეპილეფსიური ნეირონი → ეპილეფსიური კერა → ეპილეფსიური სისტემა → ეპილეფსიური ტვინი (Stepanova et al., 1996).

ეპილეფსიური ნეირონი – მის ძირითად პათოფიზიოლოგიურ თვისებას წარმოადგენს მემბრანული პოტენციალის პაროქსიზმული დეპოლარიზაციული გადახრა, მომატებული ტენდენცია დეპოლარიზაციისადმი. ამ თავისებურების გამო ეპილეფსიური ნეირონი მოქმედების პოტენციალით განიმუხტება ისეთ პირობებშიც, რომელშიც ნორმალური ნეირონი საერთოდ არ რეაგირებს ან ერთეული პოტენციალებით პასუხობს (Ward, Wyler, 1981).

ნეირონთა ეპილეპტიზაციის პროცესს ბეითი და გარდნერი (1999) სამი კონცეფციით ხსნიან:

- 1) *ეპილეფსიური ნეირონის კონცეფციით* – რომლის თანახმად, ნეირონის ჰიპერმგრძობელობას მისი მემბრანის დაზიანება ან უჯრედის მეტაბოლიზმის დარღვევა განაპირობებს. ეს უკანასკნელი შეიძლება ტოქსიკურ აგენტთა ზემოქმედებამ და სხვა ფაქტორებმა გამოიწვიონ. უჯრედის მემბრანის დაზიანება კი თავის მხრივ განპირობებული იყოს იონური არხების შემადგენელი სტრუქტურული ცილების მაკოდირებელი გენების მუტაციით, არხების მაკონტროლებელი ლიგანდური უბნების დეფექტებით და სხვა.

- 2) *ეპილეფსიური გარემოს კონცეფციით* – რომლის თანახმად ნეირონის ჰიპერმგრძობელობას განაპირობებს მის გარეთ (უჯრედშორის სივრცეში) იონთა კონცენტრაციის დარღვევა, ნეიროტრანსმიტერების რეგულაციის მოშლა და სხვა სახის დისბალანსი.
- 3) *ნეირონული პოპულაციის კონცეფციით* – რომელსაც საფუძვლად უდევს ნეირონთა მიგრაციის დარღვევა, მათი ანატომიური და/ან ფუნქციური ალტერაცია. ყოველივე ეს იწვევს აგზნების გაადვილებას, უხშირესად შემაკავებელი პროცესების დეფიციტის ხარჯზე (Bate, Gardiner, 1999).

უკანასკნელი კონცეფცია ფაქტიურად ჩარლზ სკოტ შერინგტონის შეხედულებიდან მომდინარეობს. ცნობილი ინგლისელი ფიზიოლოგი ნეირონთა პოპულაციის აგზნებულ მდგომარეობას განიხილავდა როგორც ამაგზნებელი და შემაკავებელი პროცესების სუმაციის საბოლოო შედეგს. შერინგტონი მიიჩნევდა, რომ აგზნებული მდგომარეობა ინჰიბიტორულ (შემაკავებელ) პროცესებზე ამაგზნებელი მექანიზმების პრევალირების გამოვლინებაა (Шеррингтон, 1969).

ეპილეფსიური კერა – ეპილეფსიურ ნეირონთა უბრალო დაჯგუფებას კი არ წარმოადგენს, არამედ ნეირონთა ანსამბლების გარკვეულწილად ორგანიზებული ერთობლიობაა. ეპილეფსიური კერის ძირითად პათოფიზიოლოგიურ თვისებას წარმოადგენს ჰიპერსინქრონული განმუხტვების გენერირება, რაც თავის მხრივ ეპილეფსიურ ნეირონთა ანსამბლების სინქრონული და სინფაზური განმუხტვების შედეგია (Зенков, Ронкин, 1982; Timofeev, Steriade, 2004). ამასთან ეპილეფსიური ჰიპერაგზნებით გარემოცულ ნეირონთა

კრიტიკული რაოდენობა შესაძლოა ეპილეფსიური გულყრის აღმოცენებისათვის საკმარისი აღმოჩნდეს (Сараджишвили, Геладзе, 1977).

ეპილეფსიური კერის მნიშვნელოვან თვისებას წარმოადგენს მისი “დეტერმინანტული ხასიათი”, ანუ როგორც კრიჟანოვსკი აღნიშნავს, უნარი – “თავს მოახვიოს ტვინის სხვა უბნებს მუშაობის საკუთარი რეჟიმი” (Крыжановский, 1976, 1980). სწორედ ამ თვისების გამო ხდება მეორეული და მესამეული კერების ფორმირება. ყველაზე ხშირია და შესაბამისად უკეთ არის შესწავლილი სარკისებური კერის ფორმირების პროცესი, როდესაც მეორეული ეპილეფსიური კერა (ფოკუსი) ინტაქტური ჰემისფეროს სიმეტრიულ უბანში ყალიბდება. ფიქრობენ, რომ ამ პროცესს საფუძვლად უდევს იგივე მექანიზმები, რომლებიც ეპილეფსიის “კინდლინგის” მოდელში პირველადი კერის ჩამოყალიბებას განაპირობებს. ფაქტიურად პირველადი ეპილეფსიური კერიდან ინტაქტური ჰემისფეროს სარკისებური უბნის მუდმივად “ზომბარდირება” მაღალსიხშირული განმუხტვებით, ამ უბნის ნეირონთა ეპილეპტიზაციას განაპირობებს (Карлов, 1976; Шелихов, Петренко 1976; Gloor, Fariello, 1988).

ეპილეფსიური სისტემა – ცნობილია, რომ ეპილეფსიური კერის არსებობა ჯერ კიდევ არ ნიშნავს ეპილეფსიურ დაავადებას, რადგანაც ელექტროგრაფიული მახასიათებლების გამოვლენის მიუხედავად, გულყრები ზოგჯერ სულ არ ვითარდება. ლენოქსმა ჯერ კიდევ 1935 წელს მიაქცია ყურადღება იმას, რომ პრაქტიკულად ჯანმრთელ ადამიანებსაც ხშირ შემთხვევაში ევგ რეგისტრაციისას აღენიშნებათ ეპილეფსიური აქტივობა (Lennox-Buchthal, 1984). აღსანიშნავია შემდეგი ფაქტორიც, რომ კლინიკურად მანიფესტირებული ეპილეფსიის დროს

გულყრების განვითარება გარკვეული სიხშირით ხდება და შესაბამისად გულყრებს შორის პაუზებში ეპილეფსიური კერა ფაქტიურად შეკავებული–დაბლოკილია. როგორც ჩანს, არსებობენ მექანიზმები, რომლებიც ხელს უშლიან კერიდან ეპილეფსიური აქტივობის გავრცელებას. ამ მექანიზმთა ერთობლიობას ავტორები ჩვეულებრივ ანტიეპილეფსიურ სისტემად განიხილავენ (Сараджишвили, Геладзе, 1977; Окуджава, 1980). გასტო და ფიშერ-ვილიამსი, ისევე როგორც ფესარი მიიჩნევენ, რომ ეპილეფსიური კერიდან პათოლოგიური აქტივობის ირადიაციის მიზეზი გაძლიერებული აფერენტული იმპულსაციაა (Gastaut, Fisher-Williams, 1959; Феccap, 1960). როიტბაკმა საინტერესო გამოკვლევებით აჩვენა, რომ მოტორული ქერქის სტრიქნიზებულ უბანში განმუხტვები სუნთქვის ცენტრიდან აღმავალი იმპულსაციის საპასუხოდ აღმოცენდება, ხანგრძლივი სუნთქვითი პაუზების დროს კი, ისევე როგორც შუა ტვინის დონეზე ბოჭკოთა გადაკვეთისას – ქრება (Ройтбак, 1955). დანილოვმა შეძლო ერთი მოდალობის სენსორული გამღიზიანებლით (სინათლე, ბგერა), რომელიც მიმართული იყო შესაბამისად ერთ თვალზე ან ერთ ყურზე, ძაღლებში გამოეწვია ლოკალური ეპილეპტოფორმული ჰიპერკინეზი (კიდურის ტონური გაშლა თითების თავისებური დაცილებით) და ეპილეფსიური ფოკუსისთვის დამახასიათებელი კეროვანი ეგ ცვლილებები (Данилов, 1961). მარტინის აზრით აფერენტულ იმპულსთა ასეთი მაკროვოცირებელი გავლენა გულყრების განვითარებაზე, განპირობებულია იმით, რომ ტვინის ღეროს რეტიკულურ ფორმაციასა და ჰიპოთალამუსში გამავალი იმპულსთა ნაკადი 2-5-ჯერ ზრდის ნეირონთა სპონტანური განმუხტვების სიხშირეს (Martin, Brauch, 1958;

Gellhorn, 1953; 1960; Gellhorn et al., 1960). ეპილეფსიური კერის ლოკალიზაციიდან და თვისებებიდან გამომდინარე, ანტიეპილეფსიური სისტემისა და თავის ტვინის არასპეციფიკური სტრუქტურების ფუნქციური მდგომარეობიდან გამომდინარე, ეპილეფსიური კერიდან აქტივობის გავრცელება სხვადასხვა მექანიზმით ხდება, შესაბამისად ეპილეფსიური სისტემაც სხვადასხვა კომბინაციით მობილიზდება (Окуджава, 1969; 1980).

ეპილეფსიის შემაკავებელი სტრუქტურები და დამთრგუნველი მექანიზმები

გულყრების განვითარებისას ეპილეფსიური სისტემის პარალელურად ყოველთვის ხდება ანტიეპილეფსიური სისტემის “ჩართვა”, ანუ შემაკავებელ სტრუქტურათა გააქტიურების კვალად ეპილეფსიის დამთრგუნველი მექანიზმების მობილიზება (Spencer, Kandel, 1969). გულყრების მიმდინარეობისას ეპილეფსიურ განმუხტვებს შორის სულ უფრო მეტი სიხშირით ჩნდება ნელი რხევები (ტონურ ფაზას შედარებით კეთილსაიმედო კლონური ფაზა ენაცვლება), პიკ-ტალღური აქტივობა სულ უფრო იშვიათდება და საბოლოოდ ქრება (Elger, Wieser, 1984). აღსანიშნავია, რომ ეპილეფსიური აქტივობის პიკ-ტალღურ კომპლექსში, ტალღა ნელ რხევას წარმოადგენს და შემაკავებელი პროცესების გააქტიურებას შეესაბამება (Гусельников, 1976; Contreras, Steriade, 1996). გასტო პიკის მომდევნო ტალღას თალამო-კაუდალური შემაკავებელი სისტემის ანტირეკრუტირებული გავლენის გამოხატულებად მიიჩნევა (Gastaut et

al., 1974). პიკ-ტალღურ კომპლექსში ნელი ტალღის შემაკავებელი “როლი” არა ერთი კვლევითაა დადასტურებული. ავტორები ამ ტალღას შემაკავებელი პოსტინაფსური პოტენციალების (შპსპ) გამოხატულებად განიხილავენ (Elger, Wieser, 1984). კლონური გულყრების მიმდინარეობის დროს ტვინის ღეროს კაუდალური ბირთვების ელექტრული აქტივობის რეგისტრაციისას იუნგმა შენიშნა, რომ ნელი ტალღების აღმოცენება კუნთების მოღუნების პერიოდთან იყო თანხვედრილი (Jung, 1949). “ჭეშმარიტად ნეირონული დეპრესიის” ნელი ტალღები გულყრის ბოლოს თალამუსის ინტრალამინარულ და შუა ხაზის ბირთვებში ვლინდება (Gastaut, Fisher-Williams, 1959). მოგვიანებით ნაჩვენები იქნა, რომ მსგავსი ნელი აქტივობა კუდიან ბირთვიც აღმოცენდება, მასზე ამიგდალასა და ჰიპოკამპში არსებული ეპილეფსიური კერიდან აგზნების გავრცელების შემთხვევაში (Mutani, 1967, 1968). ექსპერიმენტებით ისიც დადასტურდა, რომ კუდიანი ბირთვის გაღიზიანებისას მცირდება ამიგდალას და საფეთქლის წილის ქერქის სტიმულაციით გამოწვეული ეპილეფსიური განმუხტვების ამპლიტუდა (La Grutta et al., 1971), რომ კუდიანი ბირთვისა და თალამუსის ბირთვების (ინტრალამინარული და შუა ხაზის) გააქტიურება გულყრების ბოლოს ხდება (Divac et al., 1965; Buchwald et al., 1967; Lanzen, Kleim, 1968). ამ მონაცემების საფუძველზე გასტომ და ფიშერ-ვილიამსმა დაასკვნეს, რომ თალამო-კაუდალურ სისტემას შემაკავებელი როლი აქვს ეპილეფსიური გულყრების განვითარებაში (Gastaut, Fisher-Williams, 1959). დღეს უკვე ეჭვს აღარ იწვევს ის ფაქტი, რომ ნათხემის გარკვეული სტრუქტურებიც ქმნიან ე.წ. ანტიეპილეფსიურ სისტემას და თავის ტვინის ქერქის კრუნჩხვით

აქტივობაზე შემაკავებელ გავლენას ახდენენ (Шмелькин, 1936; Fadiga et al., 1968; Аршавский, 1971). დაუმ აჩვენა, რომ ვირთაგვების ნათხემის ქერქის გაღიზიანება თრგუნავს სენსომოტორულ ქერქზე კობალტის აპლიკაციით შექმნილი ეპილეფსიური კერის აქტივობას (Dow et al., 1962). სხვადასხვა გამოკვლევებით დამტკიცებულია, რომ ნათხემის ძველი სტრუქტურები (ქერქის პალეოცერებლარული უბანი და ფასტიგიალური ბირთვი) თრგუნავენ სენსომოტორული ქერქის კრუნჩხვით აქტივობას (Ito, 1965; Фанарджян, 1966). ამ უკანასკნელის ინტენსივობა გარკვეულწილად ჰიპოთალამუსის აღმავალი გავლენებითაც განისაზღვრება (Gellhorn, 1960; Gellhorn et al., 1960). დიდი ჰემისფეროების ქერქში კრუნჩხვითი აქტივობის დათრგუნვისას სწრაფი სინქრონიზაცია შეინიშნება ვაროლის ხიდის რეტიკულურ სტრუქტურებში (Антик и соавт., 1972; Аршавский, Плешко, 1972; Аршавский, Петренко, 1972). ოკუჯავას ექსპერიმენტული მონაცემებით ხიდის კაუდალური რეტიკულური ბირთვი წარმოადგენს სტრუქტურას, რომელიც ადვილად აქტიურდება კორტიკოფუგალური იმპულსებით და აღმავალ შემაკავებელ გავლენას ახდენს დიდი ტვინის ქერქზე (Окуджава, 1980). ვარაუდობენ, რომ კონვულსიური გულყრის დათგუნვა და საბოლოოდ შეწყვეტა, სხვადასხვა ანტიეპილეფსიური სისტემის (ან ერთი მთლიანი სისტემის სხვადასხვა რგოლის) ჩართვით ხორციელდება, (რომლებიც ერთდროულად ან თანმიმდევრობით ირთვება). ამ პროცესებში ცენტრალური როლი ვაროლის ხიდის კაუდალურ რეტიკულურ ბირთვს უპყრია. გულყრის შემდგომ პერიოდში კუნთური ტონუსის ვარდნას სპინალურ სტრუქტურებზე აღნიშნული ბირთვის დაღმავალი შემაკავებელი

გავლენით ხსნიან (Swa et al., 1963; Jouvet, 1965). ეპილეფსიის შემაკავებელი სტრუქტურების პარალელურად საყურადღებოა უშუალოდ ეპილეფსიური აქტივობის დამთრგუნველი მექანიზმებიც:

1. შეკავება ჰიპერპოლარიზაციის გზით;
2. ინაქტივაცია დეპოლარიზაციის გზით;

ეპილეფსიური აქტივობის განვითარებისა და გაძლიერების კვალად ხდება ისეთი სტრუქტურების გააქტივება, რომლებიც უკუკავშირის საფუძველზე შემაკავებელ გავლენას ახდენს ეპილეფსიურ ნეირონებზე, ანუ ამ უკანასკნელთა მემბრანების ჰიპერპოლარიზაციას იწვევს (Окуджава, 1980). იმ შემთხვევაში, თუ შემაკავებელი იმპულსები არაეფექტურია და ვერ იწვევს ნეირონთა მემბრანების ჰიპერპოლარიზაციას, ეპილეფსიურ ნეირონთა მემბრანული პოტენციალების დეპოლარიზაციული ცვლილება სულ უფრო იზრდება და საბოლოოდ პიკს აღწევს, ანუ ნეირონები ძლიერი დეპოლარიზაციის გამო ინაქტივირდება, შესაბამისად წყდება მათი ეპილეფსიური აქტივობა. თუ აღნიშნული ინაქტივაცია ნეირონთა დიდ პოპულაციას მოიცავს, შედეგად გავრცელებადი დეპრესია ვითარდება (Окуджава, 1980).

ეპილეფსიური სტატუსი

ეპილეფსიური სტატუსი წარმოადგენს მდგომარეობას, რომლის დროსაც ეპილეფსიური გულყრის ზედიზედ განმეორების გამო შუალედებში ავადმყოფი გონს ვერ მოდის. ის სიცოცხლისათვის საშიში

მდგომარეობაა, რადგანაც გულ-სისხლძარღვთა და სუნთქვის მწვავე უკმარისობის გამო შეიძლება ლეტალური შედეგით დასრულდეს.

დადგენილია, რომ გენერალიზებული პაროქსიზმები ერთეული გულყრებისა და ეპილეფსიური სტატუსის დროს რამდენადმე განსხვავებულია (Каплов, 1974). ეპილეფსიური სტატუსის დროს ხდება ანტიეპილეფსიური სისტემის გამოთიშვა, ანუ იმ მექანიზმების ბლოკირება, რომლებიც ერთეული გულყრების დროს დამცველობით ფუნქციას ასრულებს (Окуджава, 1988; Lothman et al., 1989; Avoli et al., 2001).

ეპილეფსიის ცხოველური მოდელები

კრუნჩხვითი რეაქციების გამოწვევისა და ეპილეპტოგენეზის შესწავლისათვის არა ერთი ცხოველური მოდელია მოწოდებული (Fisher, 1989). მათ შორის ყველაზე მეტად აღსანიშნავია ეპილეფსიის “კინდლინგის” მოდელი. “კინდლინგი”—აალებას ნიშნავს. ეს ტერმინი გოდარდმა და მისმა კოლეგებმა შემოიღეს ტვინში ინტენსიურად გავრცელებადი კრუნჩხვითი აქტივობის აღსანიშნავად. 1967 წელს ამ მეცნიერებმა აჩვენეს, რომ ვირთაგვების ტვინში ლიმბური და ნეოკორტიკალური უბნების მაღალსიხშირული იმპულსებით მრავალჯერადი ელექტრული სტიმულაცია მნიშვნელოვნად ზრდის ტვინის მგრძნობელობას შემდგომი სტიმულაციისადმი (Goddard, 1967; Goddard et al., 1969). ეს იმას ნიშნავს, რომ სუბკონვულსიური, ანუ შედარებით სუსტი სტიმულები, რომლებიც თავდაპირველად არანაირ პასუხს არ იწვევს (ან იწვევს მინიმალურს), მრავალჯერადად

გამოყენების შემდეგ დასაბამს აძლევს ინტენსიურ, ხშირ შემთხვევაში გენერალიზებულ ტონურ-კლონურ კრუნჩხვებს (McNamara et al., 1985). მსგავსი ეფექტები ადრეც იყო დაფიქსირებული, არა მხოლოდ ექსპერიმენტულ, არამედ კლინიკურ პრაქტიკაშიც. კერძოდ დელგადომ და სევილანომ აღმოაჩინეს, რომ სუსტი ელექტრული დენით ჰიპოკამპის განმეორებადი გაღიზიანება ეპილესიური აქტივობის პროგრესირებად განვითარებას იწვევს (Delgado, Sevillano, 1961). გოდარდმა ლიმბური სტრუქტურების ელექტრული სტიმულაციით დეტალურად შეისწავლა “კინდლინგის” ფენომენი და ის ეპილეპტოგენეზის ყველაზე მიახლოებულ მოდელად აღიარა (Goddard et al., 1969).

დადგენილია, რომ ცხოველის “დაკინდვლის” პროცესში, როდესაც ხდება მისი ტვინის ამა თუ იმ სტრუქტურის სუბკონვულსიური ელექტრული სტიმულებით მრავალჯერადად გაღიზიანება, ადგილი აქვს პათოლოგიური ჰიპერაგზნების კერის ფორმირებას. ამ კერას კრიჟანოვსკი “პათოლოგიურად გაძლიერებული აგზნების გენერატორს” (პგაგ) უწოდებს. მისივე განმარტებით პგაგ-ის ჩამოყალიბება შედეგია შემაკავებელ მექანიზმთა ლოკალურად შესუსტებისა და/ან ნეირონთა მოჭარბებული აგზნებადობისა, რომელიც პრევალირებს შემაკავებელ კონტროლზე და დასაბამს აძლევს ინტენსიურ კრუნჩხვით რეაქციას (Крыжановский, 1976, 1980; Крыжановский и соавт., 1978). პგაგ-ის მოდელირება შესაძლებელია ქიმიურ ნივთიერებათა ზემოქმედებითაც. ამისათვის გამოიყენება ნივთიერებები, რომლებიც ნერვულ ქსოვილში შეკავების პროცესებს არღვევს (მაგალითად, სტრიქნინი, პენიცილინი, გაშეშების-ტეტანუსის

გამომწვევი ტოქსინი და სხვა) ან ნივთიერებები, რომლებიც ნეირონთა მემბრანების გაძლიერებულ დეპოლარიზაციას უზრუნველყოფს – აცეტილქოლინი, კაინის მჟავა, კალიუმის იონები და სხვა (Крыжановский и соавт., 1988). პაგ-ის განვითარება და მისი ეფექტების რეალიზაცია ემყარება არა მხოლოდ ნეირონთა გაძლიერებულ აგზნებადობას ან კიდევ მათზე შემაკავებელი კონტროლის დარღვევას, არამედ ნეირონთა სინაფსურ აპარატში მიმდინარე პლასტიკურ ცვლილებებს, მემბრანული ელექტროგენეზის მოშლასა და სხვადასხვა ტრანსსინაფსურ ძვრებს (Крыжановский и соавт., 1982; Крыжановский, 1984).

საყურადღებოა, რომ “კინდლინგი” შესაძლოა გამოწვეულ იქნას ტვინის მრავალი, მაგრამ არა ყველა უბნის სტიმულაციით. ცხოველთა “დაკინდვლა” ადვილად ხდება ლიმბური და ექსტრაპირამიდული სისტემების, თალამუსის, ბაზალური განგლიების (კუდიანი ბირთვი, ჩენჩო, მკრთალი ბირთვი), ნეოკორტიკალური უბნების სტიმულაციით (Livingston, 1978; Adamec et al., 1981; Shause, Ryan, 1984). ამ თვალსაზრისით ყველაზე ხელსაყრელი სტრუქტურაა ნუშისებრი კომპლექსი (ამიგდალა), რადგანაც “კინდლინგის” განვითარებისათვის, ტვინის სხვა წარმონაქმნებთან შედარებით, მას სტიმულთა ყველაზე მცირე რაოდენობა ესაჭიროება (McNamara et al., 1985). ცნობილია, რომ ნუშისებრი კომპლექსი და ჰიპოკამპი კრუნჩხვითი აქტივობის აღმოცენებისათვის დაბალი ზღურბლით გამოირჩევა. მათთვის დამახასიათებელია ეპილეფსიური განმუხტვების სპონტანურად და/ან სხვადასხვა მაპროვოცირებელი გამღიზიანებლის საპასუხოდ განვითარება, აგრეთვე მეზობელ სტრუქტურებზე აგზნების გაადვილებული ირადიაცია. (Зорина, 1968; Mutani, 1968; Мествиришвили,

1971; Цикалова, Ацев, 1971). აღსანიშნავია ისიც, რომ ამიგდალას, ჰიპოკამპისა და ნეოკორტექსის წინა უბნის სტიმულაციით მიღებული კრუნჩხვების ელექტროგრაფიულ მახასიათებლებსა და ქცევით გამოვლინებებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებაა. ამიგდალას სტიმულაციით მიღებულ ხანმოკლე განმუხტვათა საწინააღმდეგოდ, დორსალური ჰიპოკამპის სტიმულაცია იწვევს უფრო ხანგრძლივ ელექტრულ განმუხტვებს, რომელთაც ახლავს შედარებით სუსტი ქცევითი გამოვლინებები. ამ უკანასკნელთაგან ყველაზე მეტად ცნობილია ხშირად განმეორებადი “სველი ძაღლის ფერთხვა” (“wet dog shakes”) (Lerner Natoli et al., 1984). ნეოკორტექსის წინა უბნის სტიმულაცია ცხოველებში იწვევს ტუჩების ცმაცუნს და წინა კიდურების მიოკლონურ შეკუმშვებს, რასაც შემდგომი სტიმულაციის კვალად ლიმბური სტრუქტურების გაღიზიანებისათვის დამახასიათებელი ქცევითი ეფექტები მოსდევს.

ვირთაგვებში გამოხატული ეგ კრუნჩხვების თანმხლები ქცევითი გამოვლინებები რეისინის მიერ შემდეგ დონეებად არის კლასიფიცირებული:

- 1 დონე -- ფერთხვა, სახის კლონუსი, ღეჭვა;
- 2 დონე -- თავის რხევა;
- 3 დონე -- წინა თათების კლონუსი;
- 4 დონე -- უკანა თათებზე დგომა, წინა თათების კლონუსი (“კენგურუს პოზა”);
- 5 დონე -- დაცემა გვერდზე ან ზურგზე (Racine, 1975).

“კინდლინგის” განვითარება არ ხდება ნათხემის, ტვინის ღეროს რეტკულური ფორმაციისა და ზედა ორგორაკის სტიმულაციით (Ehlers, Koob, 1985).

ანატომიური, ბიოქიმიური და ელექტროფიზიოლოგიური მეთოდების გამოყენებით არა ერთი in- vivo თუ in- vitro შესწავლა ჩატარებული როგორც “კინდლინგის” პროცესის მექანიზმთა განსაზღვრისათვის, ასევე ტვინის ჰიპერაგზებით მოცული უბნების გამოვლენისა და კრუნჩხვითი აქტივობის მარეგულირებელ სტრუქტურათა დადგენისათვის. ასე მაგალითად, ნაჩვენებია, რომ ლურჯი ლაქის ნორადრენერგული ნაწილის დაზიანება აადვილებს “კინდლინგის” განვითარებას, მაგრამ არ ცვლის კრუნჩხვების აღმოცენების ზღურბლს (Corcoran, Mason, 1980). შავი სუბსტანციის რეტკულური ნაწილი, ქერქვეშა ბირთვები მთავარ როლს ასრულებენ “კინდლინგის” კრუნჩხვათა რეგულაციაში (McNamara et al., 1984). ჰიპოკამპი, უმრავლეს შემთხვევაში შუამავალი სტრუქტურის როლს თამაშობს, ხელს უწყობს (აადვილებს) ლიმბური უბნებიდან ინიცირებული კრუნჩხვების განვითარება-გავრცელებას. ეს იმითაც მტკიცდება, რომ ჰიპოკამპის ენტორინალური პროექციების განივი გადაკვეთა აფერხებს, აბლოკირებს “კინდლინგის” განვითარებას (Savage et al., 1985; Frush et al., 1986; Sutula et al., 1986). “კინდლინგის” გამოწვევა ცხოველებში დამოკიდებულია მრავალ ფაქტორზე – ცხოველის ასაკობრივ თავისებურებაზე, სტიმულთა შორის ინტერვალებზე და სხვა (Racine et al., 1973; Racine, 1975; Gaito, 1985).

მიუხედავად იმისა, რომ “კინდლინგის” მსგავსი პროცესები განსაზღვრავენ ეპილეპტოგენეზს ადამიანებში და მის ძირითად ნიშან-

თვისებებსა და ადამიანთა რთულ პარციალურ კრუნჩხვებს შორის ბევრი მსგავსებაა, “კინდლინგი” დღეისათვის განიხილება არა როგორც ”ეპილეფსიის მოდელი”, არამედ როგორც კრუნჩხვითი აქტივობისადმი მზადყოფნის მდგომარეობა, მომატებული მგრძობელობა, ტენდენცია ეპილეფსიური განმუხტვებისადმი. ეს იმიტომ, რომ “დაკინდლულ” ცხოველებში კრუნჩხვით განმუხტვათა ზღურბლის მნიშვნელოვანი დაქვეითება აღინიშნება, ხოლო ეპილეფსიური აქტივობის პროვოცირებისათვის დამატებითი სტიმულაციაა საჭირო (McNamara et al., 1985). ადამიანთა გენერალიზებულ კონვულსიურ ეპილეფსიასთან ბევრად მიახლოებულია თვით-მენარჩუნებადი ეპილეფსიური სტატუსის (Self-Sustaining Status Epilepticus --- SSSE) მოდელი. სხვა კრუნჩხვითი მოდელებისაგან განსხვავებით ეს (SSSE) – მოდელი გულისხმობს ლიმბური სტრუქტურების ხანგრძლივი (90-წუთიანი) ელექტრული სტიმულაციით ისეთი გენერალიზებული კრუნჩხვითი რეაქციის გამოწვევას, რომელიც სტიმულაციის დასრულების შემდეგ ხანგრძლივი დროის განმავლობაში თავისთავად ნარჩუნდება. უფრო კონკრეტულად, მაღალი ინტენსივობის გენერალიზებული კრუნჩხვითი აქტივობა (ელექტროენცეფალოგრაფიული მახასიათებლებითა და ქცევითი გამოვლინებებით) სპონტანურად აღმოცენდება და ხანგრძლივად ნარჩუნდება სტიმულაციის დასრულებიდან საათების, კვირებისა და თვეების განმავლობაში (Lothman et al., 1989; Morimoto, 2004).

ამიტომაც ეპილეპტოგენეზის პროცესის შესასწავლად აღნიშნული მოდელი გამოვიყენეთ და თრბ-ის როლი ეპილეფსიური სტატუსის პათოგენეზში გამოვიკვლიეთ.

* * *

“კინდლინგი” შესაძლოა გამოწვეულ იქნას, ტვინის სტრუქტურათა არა მხოლოდ ელექტრული სტიმულაციით, არამედ მათზე ფარმაკოლოგიური ნივთიერებების ზემოქმედებით. “ფარმაკოლოგიური კინდლინგი” – ეს ტერმინი პოსტმა დანერგა (Post, Kopanda, 1976; Post, Ballenger, 1981). “ფარმაკოლოგიური კინდლინგის” განვითარება შეიძლება განმეორებითი ლოკალური ინექციით კარბაქოლისა, ბიკუკულინისა – ამიგდალაში (Wasterlain et al., 1979; Wasterlain, Jonc, 1980, 1981), პენცილინისა – ნეოკორტექსში (Collins, 1978), მორფინისა და ჯენდორფინისა – ჰიპოკამპში (Cain, 1985) და ა. შ. ელექტროსტიმულაციური “კინდლინგისათვის” დამახასიათებელი ეგ და ქცევით ეფექტებს იწვევს სტრიქნინის (Isquirdo et al., 1975), კორაზოლის (Sacks, Glaser, 1941; Шандра и соавт., 1983; Diehl et al., 1984), კოკაინის (Downs, Eddy, 1982; Eidelberg et al., 1967; Sato, Okamoto, 1981), ლიდოკაინის (Post, 1981), ქლორდიმეფორმის (Wim et al., 1977) და სხვა ნივთიერებების მრავალჯერადად სისტემური შეყვანა. “ფარმაკოლოგიური კინდლინგის” დროს აღნიშნული ნივთიერებები სუბკონვულსიური დოზით გამოიყენება (ანუ იმ დოზით, რომელიც ერთჯერადად შეყვანის შემთხვევაში არ იწვევს კრუნჩხვებს). ფარმაკოლოგიური სტიმულაცია ელექტრულის მსგავსად კრუნჩხვითი აქტივობისადმი მზადყოფნის პროგრესულ ზრდას განაპირობებს (Шандра и соавт., 1983). ამის შედეგად დაკინდლულ ცხოველში შემდგომში კონვულსანტის მცირე დოზაც კი იწვევს გენერალიზებული

გულყრის განვითარებას (Шандра, Крыжановский, 1984). “ფარმაკოლოგიური კინდლინგის” გარდა ექსპერიმენტულ პრაქტიკაში ფართოდ არის დანერგილი კონვულსანტების (კორაზოლის, ბემეგრიდის, პიკროტოქსინის, ბიკუკულინის, პენიცილინის და სხვათა) ერთჯერადად სათანადო დოზით შეყვანა გენერალიზებული კრუნჩხვითი რეაქციის გამოსაწვევად (Fisher, 1989).

* * *

კორაზოლი (იგივე პენტილენტეტრაზოლი, მეტრაზოლი, პენტრაზოლი...) გამა-ამინოერბოს მჟავას (გაემ) ანტაგონისტია, თუმცა მისი კონვულსიური მოქმედების მექანიზმი განსხვავდება პიკროტოქსინისა და ბიკუკულინის მოქმედებისაგან. კორაზოლის კრუნჩხვით ეფექტს ბენზოდიაზეპინურ რეცეპტორებთან მის მოქმედებას უკავშირებენ. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ I ტიპის ბენზო-დიაზეპინური რეცეპტორები მონაწილეობენ ბენზოდიაზეპინების ანტიკონვულსიურ და ანქსიოლიზურ მოქმედებაში, მაშინ როცა II ტიპის რეცეპტორები უზრუნველყოფენ სედატიურ მოქმედებასა და ატაქსიას (Lippa, 1982). ვარაუდობენ, რომ კორაზოლის კონვულსიური მოქმედება განპირობებულია I ტიპის ბენზოდიაზეპინურ რეცეპტორებთან მისი კონკურენტული ურთიერთქმედებით. კორაზოლით სტიმულირებული კრუნჩხვითი აქტივობის კერა, რომელიც პათოლოგიური დეტერმინანტას როლს თამაშობს და რომელსაც უკავშირდება შემდგომში პათოლოგიური ეპილეფსიური სისტემის ფორმირება, კრიჟანოვსკის აზრით, პირველად ჰიპოკამპში ყალიბდება.

ამის არგუმენტად მეცნიერს ის მოჰყავს, რომ ინტერიქტალური სპაიკური განმუხტვები პირველად ჰიპოკამპში აღმოცენდება და მაქსიმალურად ამ სტრუქტურაშია გამოხატული. გარდა ამისა, ცნობილია, რომ ჰიპოკამპის დაზიანება მნიშვნელოვნად აფერხებს კორაზოლით გამოწვეული კრუნჩხვითი ეფექტების აღმოცენებას (Крыжановский и соавт., 1985).

არსებობს სხვა ექსპერიმენტული მონაცემებიც, რომელთა მიხედვითაც კორაზოლის შეყვანისას პირველადი ეპილეფსიური კერა დიდი ჰემისფეროების ქერქში ფორმირდება და ქერქქვეშა სტრუქტურებში განმუხტვების მეორადად გავრცელებას აქვს ადგილი (Starzl et al., 1953; Goldring, 1972). ეგ მონაცემებითა და პიკ-ტალღური რიტმის საფუძვლიანი ანალიზით მისლობოდსკი ასკვნის, რომ კორაზოლი “ქერქული შხამია” (Мыслонидский, 1968, 1971). მეტრაზოლით გამოწვეული კრუნჩხვითი აქტივობის პირველადი ფოკუსის ქერქული ლოკალიზაცია იმითაც მტკიცდება, რომ ზომიერი და ღრმა ჰიპოქსიის პირობებში (რომელშიც ითრგუნება ქერქის კრუნჩხვითი აქტივობა) კორაზოლით კრუნჩხვების გამოწვევა ფერხდება (Gellohorn, 1953). გასტო და ფიშერ-ვილიამსი კი მიიჩნევენ, რომ კორაზოლით გამოწვეული კრუნჩხვითი აქტივობის პირველადი კერა შუამდებარე ტვინის რეტიკულურ ფორმაციაში ფორმირდება. მათი შეხედულებით კორაზოლის შეყვანისას პაროქსიზმული განმუხტვები რეტიკულურ ელემენტებში აღმოცენდება. ეს განმუხტვები თალამუსისაკენ მიმავალი აფერენტული იმპულსებით პროვოცირდება და მთელს ტვინს მოიცავს, ხოლო ჰემისფეროების ქერქში დიფუზურად ჰიპერსინქრონული აქტივობის განვითარება აგზნების თალამო-კორტიკალური გზებით

გავრცელების შედეგია (Gastaut, Fisher-Williams, 1959). გასტოსა და ფიშერ-ვილიამსის აზრს იზიარებენ პენფილდი და ჯასპერი. ისინი კორაზოლით “პროვოკაციის პირობებში” ეპილექსიით დაავადებული პაციენტების ეეგ-ის ანალიზით მივიდნენ იმ დასკვნამდე, რომ პრეპარატი მნიშვნელოვნად ააქტივებს როგორც ქერქს, ასევე შუამდებარე ტვინს (Пенфилд, Джаспер, 1958). წინათ კორაზოლს ფართოდ იყენებდნენ შოკის, ასფიქსიის, ნარკოტიკული, ანალგეზიური და ძილის მომგვრელი საშუალებებით ინტოქსიკაციის დროს, როგორც ანალექსიურ საშუალებას. ფსიქიატრიულ პრაქტიკაში კი ის კრუნჩხვითი თერაპიისათვის მოიხმარებოდა (Машковский, 1996).

უკანასკნელ პერიოდში ძილის მომგვრელი პრეპარატებით ინტოქსიკაციის დროს კორაზოლის გამოყენებას არამიზანშეწონილად მიიჩნევენ, იმის გამო, რომ ამ დროს იზრდება ჟანგბადზე ტვინის მოთხოვნილება. გარდა ამისა, ბარბიტურატებითა და სხვა სანარკოზე საშუალებებით მოწამვლისას ბევრად სპეციფიკურია ბემეგრიდის გამოყენება, ნარკოტიკული და ანალგეზიური საშუალებებით ინტოქსიკაციისას კი – ნალოქსონის. კორაზოლს დღეს აღარც ფსიქიატრიულ პრაქტიკაში მოიხმარენ; მიუხედავად ამისა ის რჩება მეტად ღირებულ საშუალებად ექსპერიმენტული კვლევებისათვის (კრუნჩხვითი რეაქციების გამოსაწვევად, ეპილექსიის მექანიზმთა შესაცნობად, ანტიკონვულსიური, ნეირო და ფსიქოტროპული პრეპარატების შესასწავლად).

* * *

ეპილეფსიის ექსპერიმენტული კვლევისათვის ფართოდ გამოიყენება ბემეგრიდიც (იგივე გლუტამიზოლი, ზენტრალეფტინი). ის კორაზოლის მსგავსად ანალეფსიური სამუალებათ. ამცირებს ბარბიტურატების ტოქსიურ გავლენას, მასტიმულირებელი გავლენა აქვს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე, გამოიყენება სუნთქვისა და სისხლის მიმოქცევის პროცესთა დათრგუნვის საწინააღმდეგოდ. ბემეგრიდი დიდი დოზით შეყვანისას იწვევს გულისრევას, ღებინებას, მიოკლონურ შეკუმშვებსა და კრუნჩხვების განვითარებას. ექსპერიმენტულ პრაქტიკაში ფართოდ გამოიყენება გენერალიზებული კრუნჩხვითი რეაქციების გამოსაწვევად (Hahn, Oberdorf, 1962).

კრუნჩხვითი რეაქციების წარმოშობის და/ან დათრგუნვის მექანიზმების გარკვევის მიზნით წარმატებით გამოიყენება ეპილეფსიისადმი გენეტიკურად დეტერმინირებული ცხოველებიც (Seyfried, 1985; Fisher, 1989). კერძოდ, აუდიოგენური კრუნჩხვებისადმი (Fuller, Collins, 1968; Collins, 1972) და აბსანსის ტიპის ეპილეფსიისადმი გენეტიკურად დეტერმინირებული ვირთაგვები (Coenen, Van Luijtelaar 1987; Danober et al., 1998).

თალამუსის რეტკულური ბირთვი

რეტკულური ბირთვი თალამუსის არასპეციფიკურ ბირთვს წარმოადგენს. ის შუამდებარე ტვინის ძლიერი შემაკავებელი სტრუქტურათ (Pinault, 2004). ნეოკორტექსსა და ქერქქვეშა სტრუქტურებს შორის მნიშვნელოვანი სტრატეგიული მდებარეობის გამო თალამუსის რეტკულური ბირთვი (თრბ) დიდი ხანია იპყრობს მკვლევართა

ყურადღებას. კახალმა ჯერ კიდევ 1904 წელს უძღვნა მას ჰისტო-
მორფოლოგიური ნაშრომი. ავტორმა გოლჯის მეთოდის გამოყენებით
აჩვენა, რომ ეს ბირთვი ბოჭკოთა უმრავლესობას აგზავნის არა
ქერქისაკენ, არამედ დორსალური თალამუსის ბირთვისაკენ (Cajal, 1904).
ჯასპერის დასკვნით – თრბ-ი აფერენტულ კოლატერალებს იღებს
სხვადასხვა სენსორული გზებიდან (Jasper, 1954) და თალამუსის
დონეზე გამააქტივებელი სისტემის საბოლოო რელეს ეს ბირთვი უნდა
წარმოადგენდეს (Jasper, 1960). თრბ-ისა და ქერქის ურთიერთკავშირის
დასამტკიცებლად ქერქის სხვადასხვა უბნებს აზიანებდნენ როსე (Rose,
1952), ჩოუ (Chow, 1952), კარმენი (Carman et al., 1964), რინვიკი (Rinvik,
1968, 1972) და სხვანი. დეგენერირებულ აქსონთა მონიშვნის მეთოდით
მეცნიერებმა აჩვენეს, რომ თრბ-ი პირდაპირ პროექციებს იღებს
ქერქიდან. თრბ-ის აფერენტული თუ ეფერენტული კავშირების
დასადგენად არა ერთი მეცნიერული კვლევაა ჩატარებული. კატეზზე
მიღებული ექსპერიმენტული მონაცემებით, თრბ-ს რეციპროკული
კავშირები აქვს ყველა თალამურ ბირთვთან. ამასთან თალამუსის
სარელეო და ასოციაციურ ბირთვებთან უმეტესწილად დაკავშირებულია
თრბ-ის როსტრალური უბანი, შუა და კაუდალურ უბნებთან
შედარებით (Massion, Rispal-Padel, 1972; Hartings et al., 2003). თრბ-ი
აფერენტებს იღებს ცენტრალური რუხი ნივთიერებიდან (central core),
ორბიტალური და ლიმბური ქერქიდან (Cornwall et al., 1990; Lozsadi, 1994).
ამ ბირთვისაკენ პირდაპირი პროექციები გააჩნია შუა და მოგრძო
ტვინის რეტიკულურ ფორმაციასაც (Кирзон, Каплан, 1977; Mancina et al.,
1974). თრბ-ი თავადაც აგზავნის ბოჭკოებს ტვინის ღეროსაკენ (Steriade et
al., 1984; Vaccaro, Mitrofanis, 1997), ნავარაუდევია პროექციები მოტორული

ქერქისაკენ (Frigyesi, 1972). დადგენილია აგრეთვე, რომ ზოგჯერ თრბ-ის ერთი და იგივე ნეირონი აქსონის კოლატერალებს აგზავნის როგორც იფსი, ასევე კონტრალატერალურ მხარეზე (Raos, Bentivoglio, 1993; Pinault, 2004).

აღსანიშნავია ისიც, რომ დიდ მანძილზე ვრცელდება თრბ-ის ნეირონთა დენდრიტებიც. თრბ-ში წარმოდგენილია როგორც აქსო-დენდრიტული და აქსო-სომატური, ასევე აქსო-აქსონური და დენდრო-დენდრიტული სინაფსები (Cajal, 1904; Ohara, Lieberman, 1985; Pinault et al., 1997). სწორედ თრბ-ის ნეირონთა დენდრიტები (მათი გაემ-ერგული ბუნებიდან გამომდინარე) უნდა ქმნიდნენ ლოკალურ შემაკავებელ ბადეს, რომელსაც დიდი როლი ენიჭება ეგ-ს სინქრონიზაციისათვის (Deschenes et al., 1985). თალამო-კორტიკალური სისტემის სინქრონულ აქტივობაში რეტიკულური ბირთვის განსაკუთრებულ წვლილზე ჯერ კიდევ შეიბელები (1966) მიუთითებდნენ. ამ მეცნიერებმა გოლჯის მეთოდის გამოყენებით აჩვენეს, რომ ქერქიდან თალამუსისაკენ და პირიქით მიმავალი (თალამო-კორტიკალური) ბოჭკოები კვეთს თრბ-ს და კოლატერალებით უკავშირდება მის ნეირონებს, ანუ თრბ-ზე გამავალი ყველა ბოჭკო ბირთვის რთულ დენდრიტულ ქსელში იძლევა კოლატერალს. შეიბელისა და შეიბელის მიერვე იქნა დადგენილი, რომ თრბ-ის ნეირონები, რომელთა აქსონებიც კაუდალურად მიემართება და ნაწილდება თალამუსის სარელეო და არასპეციფიკურ ბირთვებში, უკუქცევითი შეკავების საფუძველზე ხანგრძლივ და გავრცელებულ შემაკავებელ პოსტსინაფსურ პოტენციალს (შპსპ-ს) იწვევს. მეცნიერთა აზრით, სწორედ ასეთი გრძელი უკუქცევითი წრე განაპირობებს თალამუსის სინქრონულ აქტივობას და არა მცირე შიდაბირთვული,

ინტერნეირონული სისტემები (Scheibel, Scheibel, 1966; 1967). პურპურას დასკვნით სწორედ ამ უკუქცევითი შეკავების წყალობით თრბ-ი ერთგვარი ფილტრის როლს ასრულებს და თავის ტვინის ქერქისაკენ მხოლოდ დაბალსიხშირულ იმპულსებს ატარებს (Purpura, Shofer, 1963; Purpura et al., 1966).

თრბ-ის მნიშვნელოვანი როლი აფერენტული იმპულსაციის გატარებასა და მოდულაციაში (Crick, 1984; Mulle et al., 1986; ნანობაშვილი, 1990; Pare et al., 1990; Pinault, Deschenes, 1992), თალამო-კორტიკალურ სისტემაში თითისტარული აქტივობის წარმოშობასა (Steriade, Deschenes, 1984) და ზურგის ტვინის რეფლექსურ მოქმედებაში (ნანობაშვილი, Хизანიшვილი, 1992) არა ერთი ელექტროფიზიოლოგიური კვლევითაა დადასტურებული. თრბ-ის პეისმეკერული როლი თითისტარული აქტივობის წარმოქმნაში მტკიცდება იმით, რომ გამოწვეული პასუხები თრბ-ში ვითარდება იგივე ლატენტობით, როგორითაც ჰიპერპოლარიზაცია თალამუსის ნეირონებში (Roy et al., 1984), ხოლო ეგ სინქრონიზაციის დროს, თრბ-ის ნეირონები მაღალი სიხშირის სპონტანურ განმუხტვებს წარმოქმნიან (Schlag, Waszak, 1971; Lamarre et al., 1971; ნანობაშვილი, 1990; Fuentealba et al., 2004). ამასთან ერთად ნაჩვენებია, რომ თრბ-ის კაენის მჟავით დაზიანების ან სარელეო ბირთვებთან მისი კავშირების გადაკვეთის შემდეგ, თალამუსის სარელეო ბირთვებში არ აღირიცხება თითისტარული აქტივობა (Steriade et al., 1985). უფრო მეტიც, კატის წინა თალამური ბირთვების ნეირონებში, რომლებიც არ მიმღებლობენ თრბ-იდან აფერენტებს, არ აღმოცენდება არც სპონტანური და არც გამოწვეული თითისტარული აქტივობა (Mulle et al., 1985). მას შემდეგ რაც ნაჩვენები იქნა, რომ თრბ-ის ნეირონებში

სრული დეაფერენტაციის შემდეგაც შენარჩუნებულია თითისტარული აქტივობა, ხოლო ამის პარალელურად როგორც ქერქში, ასევე თალამუსის სარელეო ნეირონებში არ აღირიცხება ეს რხევები, ეჭვს არ იწვევს ის მოსაზრება, რომ თრბ-ი თალამო-კორტიკალურ სისტემაში თითისტარული აქტივობის გენერატორს წარმოადგენს (Steriade et al., 1987).

კურარიზებულ ცხოველებზე დაკვირვებისას, თრბ-ის ნეირონებში სხვადასხვა სახის სპონტანური აქტივობა აღინიშნება: ზოგში მეტ-ნაკლებად სინქრონული ერთხელობრივი განმუხტვები ვლინდება, სხვებში – ასინქრონული ერთხელობრივი განმუხტვები, რომლებიც, ზოგჯერ, ხანგრძლივი პაუზების მქონე ჯგუფურ განმუხტვებში განიცდის გადაზრდას; ზოგიერთ ნეირონში მაღალსიხშირული განმუხტვები წარმოიქმნება, რასაც შედარებით დაბალსიხშირული განმუხტვები მოსდევს. ნეირონთა ნაწილში კი გარკვეული სიხშირით განმეორებადი მაღალსიხშირული პიკოვანი პოტენციალები აღინიშნება. როგორც ირკვევა, სპონტანური აქტივობის ასეთი მრავალგვარობა არაა დამოკიდებული თრბ-ის უბნებზე. საყურადღებოა, რომ ეეგ სინქრონიზაციის დროს ვლინდება თრბ-ის ისეთი ნეირონებიც, რომლებიც შეკავებას განიცდის (Нанобашвили, 1990).

დადგენილია, რომ თრბ-ის ნეირონებს ახასიათებთ ორი სხვადასხვა წესით განმუხტვა (Steriade et al., 1986), რომ მათი აქტივობა მსგავსია პასიური ღვიძილისა და ნელი ძილის დროს, აგრეთვე აქტიური სიფხიზლისა და პარადოქსული ძილის დროს (Мухаметов, Риццолетти, 1971; Мольдован, Бусель, 1989). ძილის ნელტალღოვანი ფაზის დროს თრბ-ში გენერირდება რიტმული, მაღალი სიხშირის ჯგუფური

განმუხტვები (ნელ დეპოლარიზაციულ გადახრაზე აღმოცენდება რამდენიმე მოქმედების პოტენციალი); ღვიძილისა და ძილის პარადოქსული ფაზის დროს კი სტრუქტურის ნეირონებში მაღალსიხშირული ტონური განმუხტვები აღმოცენდება. ერთი წესით განმუხტვიდან მეორე წესით განმუხტვაზე გადასვლა დაკავშირებულია მემბრანული პოტენციალის ცვლილებასთან. თალამო-კორტიკალური ნეირონების მსგავსად, რეტკულური ბირთვის ნეირონებში ჯგუფური განმუხტვების გენერირებას საფუძვლად უდევს ე.წ. დაბალი ზღურბლის Ca^{2+} დენი, რომელიც მემბრანის ჰიპერპოლარიზაციის პირობებში წარმოიქმნება (აქტივდება), ხოლო მოსვენების პოტენციალის დროს ინაქტივირებულია (Mulle et al., 1986; Avanzini et al., 1989; Bal, McCormick, 1993). დაბალი ზღურბლის Ca^{2+} თითოეულ სპაიკს თან სდევს კარგად გამოხატული, Ca^{2+} დამოკიდებული K^{+} დენით განპირობებული კვალის ჰიპერპოლარიზაცია, რომელიც თავის მხრივ იწვევს დაბალი ზღურბლის Ca^{2+} სპაიკის კვლავ გენერირებას. დაბალი ზღურბლის Ca^{2+} დენისა და Ca^{2+} - დამოკიდებული K^{+} დენის ურთიერთქმედების საფუძველზე თრბ-ის ნეირონებში, მემბრანულ პოტენციალზე დამოკიდებულების მიხედვით, 0,5-12 ჰც სიხშირის რიტმული განმუხტვები გენერირდება (Avanzini et al., 1989; Bal, McCormick, 1993). თრბ-ის ნეირონებში განვითარებული ეს რიტმული განმუხტვები თალამო-კორტიკალურ ნეირონებში იწვევს იონოტროპული გაემ-ა რეცეპტორების აქტივაციასა და შედეგად შპსპ-ს აღმოცენებას (Deschenes et al., 1984; Sanchez-Vives et al., 1995), რომელმაც შეიძლება გამოიწვიოს დაბალი ზღურბლის Ca^{2+} დენის აქტივაცია და ჯგუფური განმუხტვების აღმოცენება თალამო-კორტიკალურ ნეირონებში. თუმცა

მეტაბოტროპული გაემ-ბ რეცეპტორების აქტივაციისას თალამო-კორტიკალურ ნეირონებში ადგილი აქვს ხანგრძლივი შპსპ-ს აღმოცენებას (McCormick, 1991). ეს უკანასკნელი აადვილებს დაბალი ზღურბლის Ca^{2+} დენის დენაქტივაციას და შედეგად ჯგუფური განმუხტვების გენერირებას. სწორედ ამის გამოა, რომ თრბ-ის ნეირონებში მაღალი სიხშირის ამაგზნებელი პოსტინაფსური პოტენციალისა (აპსპ) და დაბალი ზღურბლის Ca^{2+} სპაიკის კვლავ აღმოცენება ხდება. თითისტარული აქტივობის გენერაციის მორფოლოგიურ სუბსტრატს წარმოადგენს თრბ-ის ნეირონებსა და თალამო-კორტიკალურ ნეირონებს შორის დისინაფსური რგოლის არსებობა (McCormick, 1997). უკანასკნელი პერიოდის *in vivo* კვლევებმა აჩვენა, რომ თალამუსის რეტიკულური და სარელეო ნეირონებისაკენ მიმავალი კორტიკო-თალამური გლუტამატერგული პროექციები თალამო-კორტიკალურ სისტემაში თითისტარული აქტივობის სინქრონიზაციის გაღრმავებას იწვევს (Contreras, Steriade, 1996). ძილის ნელ-ტალღოვანი ფაზისა და ბარბიტურატული ანესთეზიის დროს თალამო-კორტიკალურ სისტემაში 7-14 ჰც. სიხშირის თითისტარული რხევები აღმოცენდება (Steriade, Deschenes, 1984). ამ ტიპის აქტივობის ინტრათალამური წარმოშობის შესახებ მოსაზრება პირველად მორისონმა და ბასეტმა გამოთქვეს (1945). მათ თითისტარული რხევები თალამუსის ინტრალამინარულ ბირთვებში ბილატერალური დეკორტიკაციისა და ტვინის ღეროს გადაკვეთის შემდეგაც აღრიცხეს (Morison, Bassett, 1945).

დადგენილია, რომ თალამური ბირთვები მონაწილეობენ კრუნჩხვითი რეაქციების წარმოშობასა და განვითარებაში, რომ თალამო-კორტიკალურ სისტემას გადამწყვეტი როლი აქვს გენერალიზებული

არაკონვულსიური (აბსანსის ტიპის) ეპილეფსიისათვის დამახასიათებელი პიკ-ტალღური აქტივობის გენერაციაში (Gloor, Fariello, 1988; Steriade, Contreras, 1995; McCormick, Bal, 1997). ცნობილია ისიც, რომ თრბ-ის ნეირონების გააქტივება ერთ-ერთ აუცილებელ ფაქტორს წარმოადგენს ამ ტიპის პათოლოგიური აქტივობის წარმოშობაში (Mulle et al., 1986; Steriade et al., 1986; McCormick, Bal, 1997; Sanchez-Vives, McCormick, 1997). *(აქედან გამომდინარე საინ-ტერესო იყო მისი როლის შესწავლა გენერალიზებული კონვულსიური ეპილეფსიის პათოგენეზში).* როგორც ვირთაგვებზე, ასევე კატებზე ჩატარებული ექსპერიმენტებით ნაჩვენებია იქნა, რომ აბსანსის ტიპის ეპილეფსიისთვის დამახასიათებელ პიკ-ტალღურ კომპლექსში სპაიკი (პიკოვანი პოტენციალი) აპსპ-ის სუმაციის გამოხატულებაა, ხოლო მისი მომდევნო ტალღა კი ჰიპერპოლარიზაციის შედეგი (Avoli et al., 1983; McLachlan et al., 1984; Pinault et al., 1998). დადგენილია, რომ სპაიკის შემდგომი ინჰიბიტორული ტალღა თალამუსის სარელეო ნეირონთა გაემ-ერგული მექანიზმებითაა განპირობებული (Avoli et al., 2001). ეს უკანასკნელი თრბ-ის ნეირონებში დაბალი ზღურბლის T-ტიპის Ca^{2+} დენის აქტივაციასთან არის დაკავშირებული (Huntsman et al., 1999). თალამუსის სარელეო ბირთვებში გაემ-ა და გაემ-ბ რეცეპტორების აგონისტების ინიექცია სპაიკური განმუხტვების ხანგრძლივობას ზრდის, მაშინ როცა ანტაგონისტების ინიექციით აღნიშნული ტიპის აქტივობა ითრგუნება (Danober et al., 1998). თრბ-ის ნეირონთა გააქტივება ძირითადად თალამო-კორტიკალურ და კორტიკო-თალამურ გლუტა-მატერგულ ნეირონთა აქსონების საშუალებით ხორციელდება. თავის მხრივ თრბ-ი წარმოადგენს გაემ-ერგულ სტრუქტურას, რომელიც განაპირობებს თალამუსის სარელეო

ბირთვების ნეირონთა ღრმა შეკავებას (Pinault, Deschenes, 1992; Sanchez-Vives et al., 1995; Cox et al., 1997; Sohal, Huguenard, 2003). ჰოუსერისა და მისი კოლეგების მონაცემებით გაემ-ერგულია თრბ-ის ნეირონთა უმრავლესობა (Houser et al., 1980). ამასთან, გაემ-ერგულია როგორც თრბ-ის დამახასიათებელი დენდრო-დენდრიტული სინაფსები, ასევე აღნიშნული ბირთვის შემაკავებელი ზემოქმედება სხვა სტრუქტურებზე (Houser et al., 1980; Gabbott et al., 1985; De Curtis et al., 1988). თრბ-ის ზემოქმედებით გამოწვეული შეკავება ბლოკირდება პიკროტოქსინისა და ბიკუკულინის მეთიოდიდის აპლიკაციით (Ben-Ari et al., 1976), რაც გაემ-ა ტიპის რეცეპტორების არსებობაზე მიანიშნებს; თუმცა ვანგისა და სხვა ავტორთა მონაცემებით, თრბ-ში დიდი რაოდენობითაა წარმოდგენილი გაემ-ბ ტიპის რეცეპტორებიც, რომლებიც დიდ როლს თამაშობენ თითისტარული აქტივობის ჩამოყალიბებაში (Wang, Rinzel, 1993).

არსებობს მოსაზრება, რომ თრბ-ი სარელეო ბირთვების ნეირონებზე ზემოქმედებას სხვადასხვაგვარად ახდენს – უშუალოდ სინაფსებით თალამო-კორტიკალურ უჯრედებზე და ლოკალურ შემაკავებელ ინტერნეირონებზე პროეცირებადი ბოჭკოებით (Steriade, Deschenes, 1984). შიგაუჯრედული აღრიცხვებით დადგენილია, რომ თრბ-ის გალიზიანება ქერქის პირამიდული ნეირონების უმრავლესობაში იწვევს შეკავებას, რაც შპსპ-ის განვითარებით უნდა იყოს განპირობებული (ნაიონაშვილი, 1990; Steriade et al., 1998).

როგორც აღვნიშნეთ, თრბ-ის როლი შესწავლილია აფერენტული იმპულსაციის გატარებასა და მოდულაციაში (Steriade et al., 1985), თალამო-კორტიკალურ სისტემაში თითისტარული აქტივობის

წარმოშობაში (Дуринян, 1974; Нанобაშვილი, 1990; Huntsman et al., 1999; Destexhe, Sejnowski, 2003), ზურგის ტვინის რეფლექსურ მოქმედებაში (Нанобაშვილი, Хизანიშვილი, 1992), გენერალიზებული არაკონვულსიური ეპილექსიისათვის დამახასიათებელი პათოლოგიური პიკ-ტალღური აქტივობის გენერაციაში (Steriade, Deschenes, 1984; Avanzini et al., 1992; Contreras, Steriade, 1995), მაგრამ ნაკლებად არის შესწავლილი ეპილექტოგენეზში. *ამიტომაც დავინტერესდით მისი მნიშვნელობის გარკვევით გენერალიზებული კრუნჩხვითი რეაქციების განვითარებაში და გადავწყვიტეთ თრბ-ის როლის შესწავლა ეპილექსიური სტატუსის პათოგენეზში.*

3. მეთოდика

3.1 ვირთაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტები

ეპილექსიური სტატუსის პათოგენეზში თრბ-ის როლის შესასწავლად ექსპერიმენტები ტარდებოდა ვისტარის ხაზის ზრდასრულ მამრ ვირთაგვებზე (წონით 250-300 გრ. n=20) ქრონიკული ცდის პირობებში. ექსპერიმენტები მიმდინარეობდა ორ სერიად. თითოეულ სერიაში წარმოდგენილი იყო საკონტროლო და საცდელი ჯგუფები ხუთ-ხუთი ცხოველის შემადგენლობით. როგორც საკონტროლო, ასევე საცდელი ჯგუფის ცხოველთა თავის ტვინში წინასწარ ოპერაციული მეთოდით შეგვყავდა გამლიზიანებული და სარეგისტრაციო 100 მკმ-ი

დიამეტრის ფოლადის ბიპოლარული ელექტროდები. ნარკოზისათვის გამოიყენებოდა ნატრიუმის პენტოზარბიტალი ინტრაპერიტონეალურად 40 მგ/კგ წონაზე.

ექსპერიმენტების პირველი სერიისთვის განკუთვნილი ცხოველების (n=10, 5–საკონტროლო, 5–საცდელი) ტვინში ელექტროდების შეყვანა ხდებოდა შემდეგ სტრუქტურებში:
ამიგდალას ბაზოლატერალურ ბირთვში, თრბ-ში, კონტრალატერალურ ამიგდალასა და ახალი ქერქის მოტორულ უბანში.

ექსპერიმენტების მეორე სერიისთვის განკუთვნილი ცხოველების (n=10, 5–საკონტროლო, 5–საცდელი) ტვინში ელექტროდების ჩანერგვა ხდებოდა შემდეგ სტრუქტურებში:
ვენტრალურ ჰიპოკამპში, თრბ-ში, კონტრალატერალურ ჰიპოკამპსა და ახალი ქერქის მოტორულ უბანში.

კოორდინატთა ათვლა წარმოებდა პაქსინოს-ვატსონის ატლასის მიხედვით (Paxinos, Watson, 1997):

ამიგდალას ბაზოლატერალური ბირთვისათვის → AP -2,8; L 4,5; H 7,7.

ვენტრალური ჰიპოკამპისთვის → AP -5,8; L 4,5; H 6,5.

თალამუსის რეტიკულური ბირთვისათვის → AP-1,4; L 1,8; H 5,9.

(იხილეთ სურ.1)

ოპერაციიდან 10-12 დღის შემდეგ ვირთაგვებში ხდებოდა ეპილეფსიური სტატუსის მიღება. ამისათვის გამოიყენებოდა ლოტმანისა

და მისი კოლეგების მიერ მოწოდებული თვით-შენარჩუნებადი ეპილეფსიური სტატუსის (SSSE) მოდელი (Lothman et al., 1989).

ექსპერიმენტების პირველ სერიაში წარმოებდა ამიგდალას, ხოლო მეორე სერიაში შესაბამისად ჰიპოკამპის 90-წუთიანი ელექტრული სტიმულაცია კლასიკური სქემის მიხედვით (იხილეთ სურ. 2). ცხოველებს 9 წუთის განმავლობაში 4-5 წამიანი ინტერვალებით ეძლეოდათ 10 წამი ხანგრძლივობის სტიმულები (მართკუთხა კვეტებები), მომდევნო 1 წუთი კი შესვენების პერიოდი იყო. (ფაქტიურად, ვირთაგვები 1 წუთში იღებდნენ 4, 9 წუთში –36, ხოლო 90 წუთში –324 გალიზიანებას). ათწუთიანი ეპოქა, რომელიც 9 წუთიანი სტიმულაციისა და 1 წუთიანი შესვენების პერიოდს მოიცავდა, 90 წუთის განმავლობაში 9-ჯერ მეორდებოდა (იხილეთ სურ. 2)

ექსპერიმენტების ორივე სერიაში საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში ეპილეფსიური სტატუსის მიღება ზემოთ აღწერილი კლასიკური სქემით ხდებოდა, საცდელი ჯგუფის ცხოველებში კი თრბ-ის აქტივაციის ფონზე მიმდინარეობდა (იხილეთ დანართი 1). ამისათვის ეპოქათა 1-წუთიანი შესვენების პერიოდებში წარმოებდა თრბ-ის ელექტრული სტიმულაცია შემდეგი პარამეტრებით –150 მკა; 50-60 ჰც; 0,5 მსკ. (თრბ-ის სტიმულაციის პარამეტრების შერჩევა შემდეგი წესით ხდებოდა: თავდაპირველად სტრუქტურა ღიზიანდებოდა 30 სეკ. ხანგრძლივობის, 10-14 ჰც სიხშირის, შედარებით მაღალი ინტენსივობის, 0,5 მსეკ-ანი მართკუთხა კვეტებებით. აღნიშნულ გალიზიანებაზე მოტორულ ქერქში საპასუხო ნელი რხევების (რეკრუტირებული პასუხების) მიღების შემდეგ გალიზიანების სიხშირე იზრდებოდა 50-60 ჰც-მდე და მთელი ექსპერიმენტის განმავლობაში თრბ-ის სტიმულაცია

ამ შერჩეული პარამეტრებით ხორციელდებოდა). ამიგდალას სტიმულაცია წარმოებდა შემდეგი პარამეტრებით → 1მსეკ; 350-400 მკა; 10 ჰც. ჰიპოკამპის კი → 1 მსეკ; 400-450 მკა; 10 ჰც.

* * *

ცდების შემდეგ სერიაში შეისწავლებოდა თრბ-ის გალიზიანების გავლენა კონვულსანტებით (ბემეგრიდი, კორაზოლი) გამოწვეულ კრუნჩხვით რეაქციებზე.

ექსპერიმენტები ტარდებოდა ორ სერიად ქრონიკული ცდის პირობებში. პირველ სერიაში გენერალიზებული კრუნჩხვითი რეაქციის გამოწვევა ცხოველებში (n=5) ხდებოდა ბემეგრიდის (2 მგ/კგ) ინტრაპერიტონეალური ინიექციით, მეორე სერიაში (n=5) კი იგივე მიზნით კორაზოლის (4 მგ/კგ) ინიექცია გამოიყენებოდა.

ცხოველებში კონვულსანტის ინტრაპერიტონეალურად შეყვანის შემდეგ, დეტალურად ანალიზდებოდა კრუნჩხვითი აქტივობის აღმოცენების ფარული პერიოდი, ინტენსივობა და გენერალიზაციის პროცესის ხანგრძლივობა. 3-4 დღის შემდეგ იმავე ცხოველებში (საცდელ და საკონტროლო ჯგუფს ერთი და იგივე ვირთაგვები შეადგენდნენ) ფარმაკოლოგიური ნივთიერებების უკვე “შეფასებული კონვულსიური” დოზის განმეორებით ინიექციას წინ უძღოდა თრბ-ის 1-წუთიანი ელექტრული აქტივაცია სამჯერადად. სტიმულაციებს შორის ინტერვალი 5 წუთს შეადგენდა. თრბ-ის ბოლო, ანუ მესამე სტიმულაციის დასრულებისთანავე ხდებოდა კონვულსანტის (პირველ სერიაში ბემეგრიდის, მეორე სერიაში–კორაზოლის) „შეფასებული“

(გაანალიზებული) დოზის ინიექცია და კრუნჩხვითი რეაქციის განვითარებაზე დაკვირვება (იხილეთ დანართი 2).

* * *

კრუნჩხვითი აქტივობის ელექტროენცეფალოგრაფიულ მახასიათებლებთან ერთად ფასდებოდა ცხოველთა ქცევითი გამოვლინებები (ე.წ. "არესტი", სახის კლონუსი, ფერთხვა, ველური სირბილი, კიდურების კლონუსი და სხვა), რომლებიც რეისინის სკალის შესაბამისი დონეებით განისაზღვრებოდა (Racine, 1972).

3.2 კატეზზე ჩატარებული ექსპერიმენტები

ექსპერიმენტები ტარდებოდა 6 ზრდასრულ კატაზე (წონით 2,5-3კგ) მწვავე ცდის პირობებში. ცხოველთა თავის ტვინში შეგვყავდა ფოლადის ბიპოლარული ელექტროდები (ნარკოზისათვის გამოიყენებოდა ეთერი). ელექტროდების შეყვანა ხდებოდა თრბ-სა (Fr 12; L 6,5; H 13 ნეოკორტექსიდან) და ახალი ქერქის მოტორულ უბანში. კოორდინატების ათვლა წარმოებდა რეინოზო-სუარესის ატლასის მიხედვით (Reinoso-Suarez, 1961). ელექტროდების ჩანერგვისთანავე ცხოველებს ეთერის მიწოდება უწყდებოდათ და ინტრავენურად d-ტუბოკურარინის შეყვანის პარალელურად ხდებოდა მათი ხელოვნურ სუნთქვაზე გადაყვანა. კატებს დამატებით უკეთდებოდათ ნემბუტალის მცირე დოზები (5-8 მგ/კგ).

თალამუსის ვენტრო-ლატერალური ბირთვის (Fr -10,5; L-14; H-13 ქერქიდან) ცალკეულ ნეირონთა აქტივობის რეგისტრაცია წარმოებდა მეტალის ელექტროდებით ან მინის მიკროპიპეტებით, რომლებიც კალიუმის ციტრატის 3 M ხსნარით იყო შევსებული. (მეტალის ელექტროდები კუთხით იყო ორიენტირებული, მათი წვერის დიამეტრი 5-8 მკმ-ს, ხოლო მიკროპიპეტების წვერის დიამეტრი 1-1,5 მკმ-ს შეადგენდა). ვენტრო-ლატერალური ბირთვის სარელეო ნეირონები ანტიდრომულად გამოწვეული განმუხტვებით იდენტიფიცირდებოდა. ცხოველთა ქრილობების პერიოდულად დამუშავება ნოვოკაინის 25%-იანი ხსნარით ხდებოდა.

* * *

ექსპერიმენტების დასრულების შემდეგ ცხოველებს უკეთდებოდათ ნემბუტალის ლეტალური დოზა ინტრაპერიტონეალურად, ხდებოდა თავის ტვინის ამოღება და 10%-იან ფორმალინში ფიქსაციის შემდეგ ფრონტალურ ანათლებზე ელექტროდების წვერის ლოკალიზაცია განისაზღვრებოდა.

მონაცემთა სტატისტიკური დამუშავება ხორციელდებოდა კომპიუტერული პროგრამა “Pharm”-ის საშუალებით.

4. შედეგები და მათი განხილვა

4.1 ვირთაგვებზე ჩატარებული ექსპერიმენტები

SSSE – მოდელის გამოყენებით ჩატარებული ექსპერიმენტების ორივე სერიაში შეისწავლებოდა ეპილევსიური სტატუსის განვითარების პროცესი. როგორც საკონტროლო, ასევე საცდელი ჯგუფის ცხოველებში ანალიზდებოდა კრუნჩხვითი რეაქციის აღმოცენების, გენერალიზაციისა და მიმდინარეობის სპეციფიკა, არა მარტო სტრუქტურათა სტიმულაციის პროცესში, არამედ სტიმულაციის დამთავრების შემდეგ 3-4 საათის განმავლობაში.

გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ ეპილევსიური სტატუსის განვითარების პროცესი განსხვავებულად მიმდინარეობს თრბ-ის სტიმულაციის ფონზე და მის გარეშე. კერძოდ, საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში, რომლებშიც სტატუსის გამოწვევა ხდებოდა თრბ-ის აქტივაციის გარეშე, მაღალი ამპლიტუდისა და სიხშირის კრუნჩხვითი განმუხტვების აღმოცენებას, გაძლიერებასა და გენერალიზაციას ადგილი ჰქონდა სტიმულაციის დაწყებიდან მე-3, მე-4 ეპოქის დასრულების შემდეგ, მაშინ როცა თრბ-ის სტიმულაციის ფონზე (საცდელი ჯგუფის ცხოველებში) იგივე კრუნჩხვითი აქტივობა მხოლოდ მე-8, მე-9 ეპოქაში იჩენდა თავს. ამასთან, თუ პირველ შემთხვევაში, ყოველი მომდევნო სტიმულაციის კვალად გენერალიზებული კრუნჩხვითი აქტივობის პროგრესირებადი განვითარება ფიქსირდებოდა, თრბ-ის აქტივაციის ფონზე მსგავსი კანონზომიერება არ შეინიშნებოდა.

აღნიშნული კარგად ჩანს მე-3 სურათზე მოცემული ელექტროენცეფალოგრაფიული (ეეგ) ჩანაწერებიდან. სურათის მარცხენა და მარჯვენა ნახევრებზე შესადარებლად ასახულია შესაბამისად თრბ-ის აქტივაციის გარეშე და მის ფონზე მიმდინარე ჰიპოკამპის სტიმულაციის დროს განვითარებული პროცესები. მარცხენა ნახევარზე (ა, ბ, გ, დ - ჩანაწერები) ეპოქების შესაბამისად სულ უფრო ძლიერდება კრუნჩხვითი აქტივობის გენერალიზაციის პროცესი, მაშინ როცა მარჯვენა ნახევარზე ასახულ ჩანაწერებში (ა', ბ', გ', დ') სტიმულებს შორის ინტერვალებში ეპილეფსიური განმუხტვები ზოგჯერ სულ არ ფიქსირდება.

საყურადღებოა, რომ საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში, გენერალიზებული კრუნჩხვითი აქტივობა უწყვეტად გრძელდებოდა როგორც ვენტრალური ჰიპოკამპის გალიზიანების პროცესში, ასევე 1 წუთიანი შესვენების პერიოდებსა და სტრუქტურის გალიზიანების დასრულების შემდეგ 2-3 საათის განმავლობაში. საცდელი ჯგუფის ცხოველებში თრბ-ის აქტივაცია მნიშვნელოვნად ცვლიდა ეპილეფსიური სტატუსის მიმდინარეობის ზოგად სურათს. გარდა იმისა, რომ იზრდებოდა ეპილეფსიური განმუხტვების აღმოცენების ფარული პერიოდი და ითრგუნებოდა გენერალიზაციის პროცესი, 1-წუთიანი შესვენების პერიოდებსა და ექსპერიმენტის დასრულების შემდგომ პერიოდში სპონტანური გენერალიზებული აქტივობა ზოგჯერ სულ არ ვლინდებოდა.

მე-4 სურათის მარცხენა და მარჯვენა ნახევრებზე შესაბამისად ასახულია თრბ-ის სტიმულაციის გარეშე და მის ფონზე მიმდინარე 1-წუთიანი შესვენების პერიოდები.

ა და ა' ჩანაწერები ასახავს მე-2 ეპოქის ერთწუთიანი შესვენების პერიოდს, ბ და ბ' – ჩანაწერები – მე-5 ეპოქის ერთწუთიანი შესვენების პერიოდს, გ და გ' ჩანაწერები მოიცავენ ბოლო სტიმულებსა და მათ შემდგომ პერიოდში მიმდინარე ელექტროენცეფალოგრაფიულ სურათს. დ და დ' -კი ჰიპოკამპის სტიმულაციის დასრულებიდან (ბოლო სტიმულიდან) 15 წუთის გასვლის შემდეგ არის დაფიქსირებული.

მე-4 სურათიდან ნათლად ჩანს, რომ თრბ-ის აქტივაციის გარეშე სტიმულირებულ ცხოველებში (საკონტროლო ჯგუფი) გენერალიზებული კრუნჩხვითი აქტივობა სპონტანურად გრძელდებოდა ჰიპოკამპის სტიმულაციის დასრულების შემდეგაც (გ და დ ჩანაწერები), მაშინ როცა თრბ-ის აქტივაციის ფონზე (საცდელი ჯგუფი) ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგად ეპილეფსიური განმუხტვები ცხოველთა თავის ტვინის შესაბამის სტრუქტურებში სრულებითაც არ ფიქსირდებოდა (გ' და დ' ჩანაწერები).

თრბ-ის აქტივაცია მნიშვნელოვნად ცვლიდა ეპილეფსიური სტატუსის მიმდინარეობის ზოგად სურათს ამიგდალას ბაზოლატერული ბირთვის გაღიზიანების შემთხვევაშიც. ეს ცვლილებები კარგად ჩანს მე-5 სურათზე მოცემული ელექტროენცეფალოგრაფიული ჩანაწერებიდან. სურათის მარცხენა და მარჯვენა ნახევრებზე შესაბამისად ასახულია საკონტროლო და საცდელი ჯგუფის ცხოველების თავის ტვინიდან აღრიცხული ეეგ- ჩანაწერები.

ა და ა' ჩანაწერები შეესაბამება მე-3 ეპოქას;

ბ და ბ' ----- მე-7 ეპოქას;

გ და გ' ----- მე-5 ეპოქის 1-წუთიანი შესვენების პერიოდს;

დ და დ' ----- კი სტიმულაციის დასრულებიდან 15 წუთის

გასვლის შემდეგ არის დაფიქსირებული.

აღსანიშნავია შემდეგი დეტალი: მორფოლოგიური კონტროლით დადგინდა, რომ ორ შემთხვევაში ამიგდალაში ჩანერგილი ელექტროდი გასული იყო ბაზოლატერალური ბირთვიდან და მისი წვერის ლოკალიზაცია პირიფორმული ქერქის პროექციას ემთხვეოდა (სურ. 1). მიუხედავად ამისა, აღნიშნულ ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევის შედეგები არ იქნა უგულებელყოფილი, რადგანაც ცნობილია, რომ აგზნების გავრცელება და გენერალიზაცია

ამიგდალადან ქერქისკენ სწორედ ამ ნერვიული გზით ხორციელდება (Sah et al., 2003).

საკონტროლო და საცდელი ჯგუფის ცხოველებში ეპილეფსიური სტატუსის განვითარების განსხვავებულ დინამიკას კარგად ასახავს მე-6 სურათზე წარმოდგენილი მონაცემთა სტატისტიკური დამუშავების შედეგებიც. დამუშავებულ და შედარებულ იქნა კრუნჩხვითი განმუხტვების საერთო მაჩვენებლები ეპოქათა პირველი 5 სტიმულის, ბოლო 5 სტიმულის სტიმულთაშორის ინტერვალებსა და 1 წუთიანი შესვენების პერიოდებში.

მე-6 სურათზე ასახული შედეგებიდან ირკვევა, რომ საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, საცდელი ჯგუფის ცხოველებში (ორივე სერიაში) კრუნჩხვითი განმუხტვების ინტენსივობის მნიშვნელოვან შემცირებას ჰქონდა ადგილი. ეს უკანასკნელი თრბ-ის ტეტანური გაღიზიანების მკვეთრად გამოხატულ ეფექტზე მიანიშნებს. ეპილეფსიური აქტივობის აშკარად დაკნინება უშუალოდ თრბ-ის სტიმულაციის პროცესში (1 წუთიანი შესვენების პერიოდებში) და სტიმულაციის დასრულებიდან გარკვეული პერიოდის

განმავლობაში (ეპოქათა პირველი 5 სტიმულის სტიმულთაშორის ინტერვალებში) სტიმულირებული სტრუქტურის მიერ შემაკავებელი მექანიზმების აქტიურად მობილიზებაზე მეტყველებს. ცნობილია, რომ ეპილეპტოგენეზის პროცესში ჰიპერაგზნებით მოცული ნერვული ქსელების პარალელურად, ყოველთვის აქვს ადგილი შემაკავებელი მექანიზმების მობილიზებასა და ჩართვას (Окуджава, 1980; Morimoto et al., 2004). ამ მექანიზმთა გააქტივების გამოა, რომ ეპილეფსიური კერიდან პერიოდულად წყდება კრუნჩხვითი აქტივობის გავრცელებისა და გენერალიზაციის პროცესი (კერა ბლოკირდება), რომ გულყრები გარკვეული სიხშირით მეორდება (Окуджава, 1988). ჩვენი ექსპერიმენტების შემთხვევაშიც, ეპილეფსიური აქტივობის გაძლიერების პარალელურად, ცალკეულ ეპოქებში, პერიოდულად აღინიშნებოდა კრუნჩხვითი აქტივობის შეკავება. აღნიშნული შეკავება მკვეთრად გამოხატულ სახეს იძენდა თრბ-ის აქტივაციის გამო. სავარაუდოა, რომ თრბ-ის ეს ეფექტი მისი გაემ-ერგული შემაკავებელი ნეირონების პოტენციაციით უნდა იყოს განპირობებული; წინააღმდეგ შემთხვევაში კრუნჩხვითი განმუხტვების საერთო მაჩვენებლებს შორის სარწმუნო განსხვავება დაფიქსირდებოდა ეპოქათა ბოლო 5 სტიმულის სტიმულთაშორის ინტერვალებშიც.

**თრბ-ის აქტივაციის გავლენა
ფარმაკოლოგიური ნივთიერებებით გამოწვეულ
კრუნჩხვით რეაქციებზე**

თრბ-ის აქტივაციის მნიშვნელოვანი გავლენა მაღალი ინტენსივობის გენერალიზებული კრუნჩხვითი რეაქციის განვითარების პროცესზე, ფარმაკოლოგიური ნივთიერებების გამოყენებით ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმაც დაადასტურა. თრბ-ის სტიმულაცია მნიშვნელოვნად ცვლიდა როგორც ბემეგრიდის, ასევე კორაზოლის ინიექციით გამოწვეული კრუნჩხვითი აქტივობის ზოგად სურათს. გარდა იმისა, რომ იზრდებოდა ეპილეფსიური განმუხტვების აღმოცენების ფარული პერიოდი და ითრგუნებოდა გენერალიზაციის პროცესი, მაღალი ამპლიტუდის განმუხტვათა ინტენსივობა საგრძნობლად მცირდებოდა.

მე-7 სურათზე წარმოდგენილია თრბ-ის აქტივაციის გავლენა ბემეგრიდის ინიექციით გამოწვეული გენერალიზებული კრუნჩხვითი რეაქციის მიმდინარეობაზე. ა და გ ჩანაწერებზე ასახულია ბემეგრიდის შეყვანით გამოწვეული ეპილეფსიური აქტივობა (რეგისტრირებული კონვულსანტის შეყვანიდან შესაბამისად 23 და 40 წუთის შემდეგ); როგორც ჩანს, თრბ-ის აქტივაციის წამმღვარება საგრძნობლად ცვლიდა ბემეგრიდის იგივე დოზის ეფექტს (ზ და დ ჩანაწერები); საყურადღებოა ისიც, რომ ქერქში მიმდინარე ეპილეფსიური განმუხტვების დაკნინების პარალელურად თრბ-ში დესინქრონიზაცია შეინიშნება (ზ ჩანაწერი). სავარაუდოა, რომ თრბ-ის ტეტანური გაღიზიანება მისი შემაკავებელი ნეირონების ტონურ გააქტივებას

განაპირობებს, შესაბამისად ტონურ შეკავებას განიცდის თალამუსის სარელეო ბირთვების ნეირონები და კრუნჩხვითი რეაქციის გენერალიზაციის პროცესიც ბლოკირდება.

მე-8 სურათზე წარმოდგენილია თრბ-ის აქტივაციის გავლენა კორაზოლის ინიექციით გამოწვეული გენერალიზებული კრუნჩხვითი რეაქციის განვითარებაზე. ა - ჩანაწერი ფონურ აქტივობას შეესაბამება. ბ - ჩანაწერზე კონვულსანტის ინიექციით გამოწვეული ეპილეფსიური განმუხტვებია ასახული. გ- ჩანაწერიდან ჩანს, რომ თრბ-ის აქტივაციის ფონზე კორაზოლის იგივე დოზის შეყვანის მიუხედავად ეპილეფსიური აქტივობა 45 წამით გვიან იჩენდა თავს; ფაქტიურად თრბ-ის ტეტანური გაღიზიანების შედეგად კრუნჩხვითი განმუხტვების აღმოცენება ფერხდებოდა.

თრბ-ის აქტივაციის მნიშვნელოვან ეფექტს ადასტურებს მონაცემთა სტატისტიკური დამუშავების შედეგებიც. ორივე სერიის შემთხვევაში დამუშავებულ და შედარებულ იქნა ეპილეფსიური განმუხტვების აღმოცენების ფარული პერიოდები; როგორც ბემეგრიდის, ასევე კორაზოლის ინიექციით ჩატარებული ექსპერიმენტების შემთხვევაში, თრბ-ის ელექტრული გაღიზიანების წამმღვარება თითქმის სამჯერ ზრდიდა ეპილეფსიური განმუხტვების აღმოცენების ფარულ პერიოდს (სურ. 9).

“კინდლინგის” მოდელის გამოყენებით ჩატარებული გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ თრბ-ის აქტივაცია თრგუნავს ლიმბური კრუნჩხვების გენერალიზაციას, როგორც “კინდლინგის” განვითარების პროცესში, ასევე უკვე ჩამოყალიბებული ეპილეპტოგენური კერის არსებობის პირობებში (Nanobashvili et al., 2003).

ფარმაკოლოგიური კონვულსანტების გამოყენებით ჩატარებული ჩვენი ექსპერიმენტების შედეგებმა აჩვენა, რომ თრბ-ს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება პირველადად გენერალიზებული კონვულსიური რეაქციების დათრგუნვაშიც. კრუნჩხვითი აქტივობის დათრგუნვა ლიმბური სტრუქტურებისა და ქერქის დონეზე, კიდევ ერთხელ განამტკიცებს თრბ-ის, როგორც სტრატეგიული მდებარეობის მქონე ძლიერი შემაკავებელი სტრუქტურის გამოკვეთილ როლს ეპილეპტოგენეზში.

* * *

ცალკე იქნა გამოყოფილი და შესწავლილი ის სამი ვირთაგვა, რომელთა თავის ტვინშიც ელექტროდების ჩანერგვამ, ყოველგვარი ელექტრული სტიმულაციის გარეშე, თავისთავად მისცა დასაბამი ეპილეფსიური სტატუსის განვითარებას. კლინიკური პრაქტიკიდან ცნობილია, რომ გენერალიზებული გულყრები ზოგჯერ თავის ტვინის ორგანული პათოლოგიის დროსაც ვლინდება. ეპილეფსიური სტატუსი შეიძლება განვითარდეს თავის ტვინის სიმსივნური პათოლოგიის, ტრავმული თუ სხვა გენეზის ჰემატომის, აბსცესის, ცისტიცერკოზის დროს (Карлов, 1974). ფოკალური ეპილეფსიით დაავადებულთა ეპილეფსიურ კერაში ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევებით გამოვლენილია ოლიგოდენდროზი, ოლიგოსინაფსია, შიგაუჯრედული ნეიროფიბრილების გამსხვილება (Divac et al., 1965). მუდმივ დენდრიტულ დეპოლარიზაციას ეპილეფსიური აქტივობის კერაში ბევრი ავტორი გლიური ნაწიბურით ნეირონთა დენდრიტული ხის

დეფორმაციას და/ან მექანიკურ დაზიანებას უკავშირებს (Prince, 1968; Prince, Gutnick, 1972).

სავარაუდოა, რომ აღნიშნული ცხოველების ტვინში მექანიკურმა ჩარევამ – ელექტროდების ჩანერგვამ (ორი ცხოველის შემთხვევაში ამიგდალას ბაზოლატერალურ ბირთვში, ერთი ცხოველის შემთხვევაში კი ვენტრალურ ჰიპოკამპში) თავის ტვინის შესაბამისი უბნის ისეთი ორგანული დაზიანება გამოიწვია, რომ ის ეპილეფსიურ კერად, გენერალიზებული კონვულსიური რეაქციის გამწვებ გენერატორად აქცია. ამ ცხოველთა საექსპერიმენტოდ მომზადებისა და შესაბამისი სტრუქტურებიდან ელექტრული აქტივობის რეგისტრაციისას აღმოჩნდა, რომ მათი ტვინი გენერალიზებულ ეპილეფსიურ განმუხტვებს მოეცვა.

საყურადღებოა, რომ პოსტოპერაციულ (და შემდგომში ერთთვიანი დაკვირვების) პერიოდში ინდივიდუალურ გალიებში იზოლირებულ ამ ვირთაგვებს გენერალიზებული გულყრისთვის დამახასიათებელი სხვადასხვა ქცევითი გამოვლინება აღენიშნებოდათ.

აღნიშნულ ცხოველებში, გამომდინარე იქედან, რომ უკვე განვითარებული იყო ეპილეფსიური სტატუსი, მხოლოდ თრბ-ის აქტივაცია ხორციელდებოდა. 5-წუთიანი ინტერვალებით სამჯერადად ხდებოდა თრბ-ის 1-წუთიანი ელექტრული სტიმულაცია. ექსპერიმენტები 2-3 დღიანი შუალედებით მეორდებოდა. შედეგად, ყველა შემთხვევაში, გენერალიზებული კრუნჩხვითი აქტივობის ინტენსივობის შესუსტება, ზოგჯერ კი ეპილეფსიური განმუხტვების სრული შეკავება მიიღებოდა. თრბ-ის აქტივაციის აღნიშნული ეფექტები სვადასხვა შემთხვევაში

45-დან 65 წამის განმავლობაში გრძელდებოდა.

მე-10 სურათზე ასახულია სპონტანურად (ყოველგვარი ელექტრული სტიმულაციის გარეშე) განვითარებული ეპილეფსიური სტატუსის მქონე ვირთაგვას ტვინის ელექტრული აქტივობა (ა ჩანაწერი); ნაჩვენებია, რომ თრბ-ის ხანმოკლე ტეტანური გაღიზიანების საპასუხოდ შესაბამის სტრუქტურებში გარკვეული დროით (24 წამით) ქრებოდა კრუნჩხვითი აქტივობა (ბ - ჩანაწერი). შედარებით ხანგრძლივი ტეტანური გაღიზიანების საპასუხოდ კი ეპილეფსიური აქტივობის უფრო დიდი დროით დათრგუნვა ვლინდებოდა (გ ჩანაწერი).

ექსპერიმენტების ამ სერიაში მიღებული მონაცემებით, ცხადია, ძნელია თრბ-ის აქტივაციის ეფექტების ნატიფ მექანიზმებზე მსჯელობა; თუმცა თვალსაჩინო შედეგებით უდავოა, რომ თრბ-ს დამთრგუნველი გავლენა აქვს ეპილეფსიურ აქტივობაზე. სავარაუდოა, რომ თრბ-ის ტეტანური გაღიზიანებისას მისი ნეირონების გაემ-ერგულ სინაფსებში ვითარდება პოტენციაციის მოვლენა, რომელიც არც თუ ისე ხანმოკლეა და მნიშვნელოვან როლს თამაშობს გენერალიზებული კრუნჩხვითი რეაქციების ბლოკირებაში.

* * *

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, თვით-შენარჩუნებადი ეპილეფსიური სტატუსის მოდელი (Self-Sustained Status Epilepticus-SSSE) გულისხმობს ლიმბური სტრუქტურების ხანგრძლივი (90-წუთიანი) ელექტრული სტიმულაციით ისეთი გენერალიზებული კრუნჩხვითი რეაქციის გამოწვევას, რომელიც სტიმულაციის დასრულების შემდეგ ხანგრძლივი

დროის განმავლობაში თავისთავად ნარჩუნდება (Lothman et al., 1989; Nissinen et al., 2000).

ცხოველებში ეპილეფსიური სტატუსის გამოწვევის შემდეგ 3-5 დღის განმავლობაში ერთგვარი სიჩუმის პერიოდი დგებოდა. ამ პერიოდის გასვლის შემდეგ კი მაღალი ინტენსივობის გენერალიზებული კრუნჩხვითი აქტივობა (ელექტროენცეფალოგრაფიული მახასიათებლებითა და ქცევითი გამოვლინებებით) სპონტანურად აღმოცენდებოდა და ხანგრძლივი დროის (თვეების) განმავლობაში ნარჩუნდებოდა. დაკვირვებას ვაწარმოებდით სტიმულაციის დასრულებიდან 2-3 თვის განმავლობაში. კრუნჩხვითი ეგ რეაქციები განსაკუთრებით ძლიერად იყო გამოხატული გაღიზიანებულ უბანში, (რაც ეპილეპტოგენური კერის ჩამოყალიბებაზე უნდა მიუთითებდეს).

სპონტანურად აღმოცენებული გენერალიზებული კრუნჩხვითი რეაქციების ცვლილებებზე დაკვირვება ხდებოდა ძილ-ღვიძილის სხვადასხვა სტადიაში. მე--11 სურათზე ასახულია ეგ ცვლილებები ცხოველის ძილ-ღვიძილის სხვადასხვა სტადიაში ეპილეფსიური სტატუსის გამოწვევიდან 1 თვის შემდეგ. როგორც სურათიდან ჩანს, სიფხიზლისა და ძილის პარადოქსული ფაზის დროს (ა, გ და ე ჩანაწერები) ეპილეფსიური რეაქციები ითრგუნებოდა და აღარ განიცდიდა გენერალიზებულ კონვულსიურ კრუნჩხვებში გადაზრდას. თუმცა ეპილეპტოგენურ კერაში (სტიმულირებულ სტრუქტურაში) კრუნჩხვითი რეაქციების სრული ბლოკირება არ შეინიშნებოდა. აღსანიშნავია, რომ სიფხიზლისა და ძილის პარადოქსული ფაზის დროს თრბ-ში დესინქრონიზაცია ვითარდებოდა (გ, ე, ზ და თ ჩანაწერები).

ცნობილია, რომ კრუნჩხვითი რეაქციები ცვლილებას განიცდის თავის ტვინის სხვადასხვა ფუნქციური მდგომარეობის დროს, კერძოდ ძილ-ღვიძილის სხვადასხვა სტადიაში (Guerrero-Figueroa et al., 1965; Bazil, Walczak, 1997; Steriade, Contreras, 1995). თუმცა მკვლევარებს განსხვავებული მოსაზრება გააჩნიათ იმის თაობაზე, თუ ძილ-ღვიძილის რომელი ფაზაა ხელსაყრელი ეპილეფსიური აქტივობის პროვოცირებისთვის.

ექსპერიმენტული მონაცემებით ნაჩვენებია, რომ ლიმბური კრუნჩხვითი რეაქციები უკეთესად ვლინდება ძილის ნელტალღოვან ფაზაში, სიფხიზლესა და პარადოქსულ ძილთან შედარებით (Guerrero-Figueroa et al., 1965; Иоселиანი и соавт., 1974). თუმცა ამ საკითხთან მიმართებაშიც მკვლევართა შეხედულებები ურთიერთსაწინააღმდეგოა (Guerrero-Figueroa et al., 1965; Иоселиანი и соавт., 1974; Коридзе и соавт., 1976; Bazil, Walczak 1997).

ამასთან ერთად, ცნობილია ნორადრენერგული სისტემის, კერძოდ ლურჯი ლაქის ნეირონების მონაწილეობა ლიმბური კრუნჩხვითი რეაქციების ბლოკირებაში. ლურჯი ლაქის გააქტივება თრგუნავს კრუნჩხვით რეაქციებს (Faber, Vladyka, 1983; კუპრაშვილი და თანაავტორ., 2001; Giorgi et al., 2004). ამ მონაცემებით კარგად აიხსნება ის ფაქტი, რომ ლიმბური სტრუქტურების გააქტივებით განვითარებული ეპილეფსიური განმუხტვები ითრგუნება სიფხიზლის დროს და გაადვილებას განიცდის ძილის ნელტალღოვან ფაზაში, რადგანაც სიფხიზლეში ლურჯი ლაქის ნეირონები მაქსიმალურად

გააქტივებულია, ნელტალლოვანი ძილის დროს კი მათი აქტივობა ითრგუნება (Gervasoni et al., 1998).

მსჯელობა ნორადრენერგული სისტემის (ლურჯი ლაქის) მიერ ძილ-ღვიძილის სხვადასხვა სტადიაში კრუნჩხვითი რეაქციების დათრგუნვის შესახებ, წინააღმდეგობას აწყდება. კერძოდ, მართალია ლიმბური კრუნჩხვები ბლოკირდება ძილის პარადოქსული ფაზის დროს, მაგრამ ლურჯი ლაქის ნორადრენერგული ნეირონები ძილის ამ ფაზაში ღრმა შეკავებას განიცდის (Gervasoni et al., 1998).

ჯერ კიდევ 1971 წელს მუხამეტოვის მიერ ნაჩვენები იქნა, რომ თრბ-ის ნეირონები ძილის პარადოქსულ ფაზაში ძლიერ ტონურ გააქტივებას განიცდის (Мухаметов, Риццолетти, 1971). ექსპერიმენტებით დადგენილია, რომ თრბ-ის ნეირონების ტონური გააქტივების პარალელურად ადგილი აქვს თალამო-კორტიკალური სისტემის სარელეო ნეირონთა აქტივობის ღრმა შეკავებას (Нанобашвили, Нарикашвили, 1981; იხილეთ სურ. 12). მოგვიანებით ნაჩვენები იქნა ისიც, რომ თრბ-ის ნეირონების ტონური გააქტივება უნდა განაპირობებდეს თალამუსის სარელეო ნეირონებში ხანგრძლივი შემაკავებელი პოსტსინაფსური პოტენციალების წარმოშობას (Steriade, Contreras, 1995; იხილეთ სურ. 13). აქედან გამომდინარე, სავარაუდოა, რომ სიფხიზლისა და ძილის პარადოქსული ფაზის დროს კრუნჩხვითი რეაქციების გენერალიზაციის ბლოკირება, თრბ-ის ნეირონების გააქტივებისა და შესაბამისად თალამუსის სარელეო ნეირონთა ღრმა შეკავების გამო უნდა ხდებოდეს.

4.2 კატეზზე ჩატარებული ექსპერიმენტები

მწვავე ცდების სერიაში შეისწავლებოდა თრბ-ის გალიზიანების საპასუხოდ განვითარებული ვენტრო-ლატერალური ბირთვის ნეირონთა აქტივობის პლასტიკური ცვლილებები. ექსპერიმენტები ტარდებოდა სარელეო ბირთვის იმ ნეირონებზე, რომელთა სპონტანური აქტივობაც ბლოკირდებოდა თრბ-ის ერთხელობრივი გალიზიანებით. გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ სარელეო ბირთვის 53 ნეირონიდან შეკავების რეაქცია ძლიერდებოდა და ნარჩუნდებოდა (სხვადასხვა შემთხვევაში) 48 ნეირონში (88,6%) 1-დან 35 წუთის განმავლობაში.

თავდაპირველად განისაზღვრებოდა რეტიკულური ბირთვის (რბ) გალიზიანების ინტენსივობის ის ზღურბლოვანი სიდიდე, რომელიც ვენტრო-ლატერალური ბირთვის ნეირონთა აქტივობის შეკავებას იწვევდა. შემდეგ გალიზიანების აღნიშნული ინტენსივობა მცირდებოდა იმ დონემდე, რომ რბ-ის ერთხელობრივ სტიმულაციას არანაირი გავლენა არ მოეხდინა თალამუსის სარელეო ბირთვის ნეირონთა სპონტანურ აქტივობაზე, და ამ ინტენსივობით თრბ-ის შედარებით მაღალსიხშირული (50 ჰც; 0,5 მსეკ.) სტიმულაცია წარმოებდა 5-ჯერადად. (სტიმულების ხანგრძლივობა 10 წმ-ს შეადგენდა, მათ შორის ინტერვალების კი – 1 წთ-ს). მაღალსიხშირული გალიზიანების დასრულების შემდეგ ხდებოდა რბ-ის იმავე ინტენსივობით ერთხელობრივი სტიმულაცია. ერთ-ერთი ასეთი ექსპერიმენტის შედეგი ასახულია 14 სურათზე. როგორც ჩანს, რბ-ის ერთხელობრივი ზღურბლოვანი გალიზიანება იწვევდა სარელეო ნეირონის აქტივობის

ბლოკირებას (ბ და გ ჩანაწერები), რბ-ის სტიმულაციის ინტენსივობის შემცირება არ ახდენდა ნეირონის აქტივობაზე გავლენას (დ ჩანაწერი). სამაგიეროდ, რბ-ის იმავე ინტენსივობის უკვე მეორე მაღალსიხშირულ გალიზიანებაზე ვლინდებოდა თალამუსის სარელეო ნეირონთა აქტივობის შეკავება. (ე, ვ, ზ - ჩანაწერები). სურათიდან ირკვევა, რომ მაღალსიხშირული გალიზიანების დასრულების შემდეგ რბ-ის ერთხელობრივი სტიმულაციის საპასუხოდ ადგილი ჰქონდა ნეირონის აქტივობის შეკავებას (თ, ი, კ, ლ, მ ჩანაწერები). აღნიშნული შეკავება ამ კონკრეტულ შემთხვევაში 16 წუთს გრძელდებოდა.

მიღებული შედეგები კიდევ ერთხელ ადასტურებს იმას, რომ თრბ-ის ტეტანური გალიზიანებისას მისი შემაკავებელი ნეირონების გაემ-ერგულ სინაფსებში ადგილი უნდა ჰქონდეს პოტენციაციის მოვლენას, რომ აღნიშნული პროცესი არც თუ ისე ხანმოკლეა და საფუძვლად უნდა ედოს სტრუქტურის აქტივაციისას გამოხატულ ანტიკონვულსიურ ეფექტს. კრუნჩხვითი რეაქციების გენერალიზაციის ბლოკირება, თრბ-ის ნეირონების გააქტივებისა და შესაბამისად თალამუსის სარელეო ნეირონთა ღრმა შეკავების გამო უნდა ხდებოდეს. სინაფსებში მიმდინარე ხანგრძლივ პლასტიკურ ცვლილებებს უხშირესად ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) ამაგზნებელი სინაფსების დონეზე იკვლევენ. შემაკავებელ სინაფსებში მიმდინარე პლასტიკური ცვლილებები შედარებით ნაკლებად შეისწავლება, მიუხედავად იმისა, რომ პოტენციაციის ფენომენი ცნს-ის შემაკავებელ სინაფსებში ჯერ კიდევ შერინგტონის მიერ იქნა ნაჩვენები (Шерингтон, 1969). აღნიშნული ფენომენი მოგვიანებით შესწავლილ იქნა მოტორული (Лабиха и соавт., 1981) და მხედველობითი ქერქის (Komatsu,

1994), სოლიტარული ტრაქტის როსტრალური ბირთვის (Grabauskas, Bradly, 1999), მაუტნერის უჯრედების (Korn et al., 1992) დონეზე. გრაბაუზკასმა და ბრედლიმ (1999) სოლიტარული ტრაქტის ბირთვის გაემ-ერგული ინტერნეირონების აქტივობის ხანგრძლივი პოტენციაცია ტვინის ღეროს ჰორიზონტალურ ანათლებზე გამოიკვლიეს. აღნიშნული ბირთვის უჯრედებში შიდაბირთვული შემაკავებელი ინტერნეირონების ერთხელობრივი გაღიზიანებით გამოწვეული შპსპ-ის ამპლიტუდა, მნიშვნელოვნად იზრდებოდა ტეტანური სტიმულაციის შემდეგ. პოტენციაციის ფენომენი გამოკვლეული უჯრედების 20%-ში 30 წუთს გრძელდებოდა, თუმცა ნეირონთა დაახლოებით ნახევარში პლასტიკური ცვლილებების ხანგრძლივობა 10 წუთს არ აღემატებოდა. ვარაუდობენ, რომ სოლიტარული ტრაქტის ბირთვის შემაკავებელ სინაფსებში განვითარებული პოტენციაცია პრესინაფსური მექანიზმებითაა განპირობებული, თუმცა მხედველობითი ქერქის ნეირონებზე ჩატარებული გამოკვლევებით დადგენილია, რომ ასეთ მოდიფიკაციებს შესაძლოა პოსტსინაფსური მექანიზმებიც განსაზღვრავდეს (Komatsu, 1994). გაემ-მგრძნობიარე პოსტსინაფსურ უბნებში ხანგრძლივი პლას-ტიკური ცვლილებების განვითარება ჰიპოკამპის ნეირონთა დონეზეც შეისწავლეს (Otis et al., 1994; Nusser et al., 1998; Soltesz, Nusser, 2001). აღმოჩნდა, რომ ჰიპოკამპის დაკბილული ფასციის გრანულარული ნეირონების გაემ-მგრძნობიარე რეცეპტორული კომპლექსების რაოდენობა იზრდება “კინდლიგის” პროცედურის შემდეგ. ვარაუდობენ, რომ გაემ-ს, როგორც ნეიროტრანსმიტერს ორი სახის შეკავების (ფაზური და ტონური) წარმართვა შეუძლია. ფაზური (სწრაფი) შეკავება გაემ-ით მართვადი სინაფსური არხების გახსნასთანაა

დაკავშირებული. ტონური შეკავება კი განპირობებულია ნეიროტრანსმიტერის (გაემ-ის) ექსტრასინაფსურ რეცეპტორებზე ზემოქმედებით. ექსტრასინაფსური გაემ-მგრძნობიარე რეცეპტორები ნეიროტრანსმიტერისადმი მაღალი მგრძნობელობით გამოირჩევა და ამავე დროს არ განიცდის დესენსიტიზაციას გაემ-ის ხანგრძლივად არსებობის პირობებში, რაც განაპირობებს სწორედ აღნიშნული ნეიროტრანსმიტერის (გაემ-ის) შემაკავებელი გავლენის ტონურ ხასიათს.

ჩვენი ექსპერიმენტული მონაცემებით, ცხადია, ძნელია თრბ-ის აქტივაციის ეფექტების ნატიფ მექანიზმებზე მსჯელობა; თუმცა მიღებული შედეგებით სავარაუდოა, რომ თრბ-ის ტეტანური გაღიზიანებისას მისი ნეირონების გაემ-ერგულ სინაფსებში ვითარდება პოტენციაციის მოვლენა, რომელიც თავის მხრივ საფუძვლად უნდა ედოს კრუნჩხვითი რეაქციების გენერალიზაციის ბლოკირებას.

თავის ტვინის ღრმა სტრუქტურების სტიმულაცია ფართოდ გამოიყენება ცნს-ის პათოლოგიურ ფენომენებზე ზემოქმედებისათვის, როგორც ექსპერიმენტულ, ასევე კლინიკურ პრაქტიკაში. სავარაუდოა, რომ ასეთი სტიმულაციის დროს აგზნებას განიცდის ნეირონის ელექტროდთან ახლომდებარე ყველა ელემენტი (აქსონი, აქსონური ტერმინალი და/ან უჯრედის სომა). ცნობილია, რომ აქსონისა და აქსონური ტერმინალის აგზნებადობა ბევრად აღემატება ნეირონის სომის აგზნებადობას (Nowak, Bullier, 1998). თრბ-ის ნეირონებზე ბოლოვდება ქერქიდან და ქერქქვეშა სტრუქტურებიდან გამომავალი ნეირონების კოლატერალები; შესაბამისად თრბ-ის სტიმულაციის დროს, უპირველეს ყოვლისა, ბირთვის დასახელებული ელემენტების სტიმულაცია უნდა ხდებოდეს. აქსონური კოლატერალების

უმრავლესობა გლუტამატერგულია, აქედან გამომდინარე მათი აქტივაცია ძლიერ ამაგზნებელ გავლენას უნდა ახდენდეს თრბ-ის ნეირონებზე. გამოდის რომ, ფაქტიურად თრბ-ის ელექტრული სტიმულაციისას სტრუქტურის ნეირონების აგზნება ხდება არა მხოლოდ უშუალოდ, არამედ კორტიკო-თალამური და თალამო-კორტიკალური გლუტამატერგული აქსონური ტერმინალებითაც.

პარკინსონიზმის მოდელის გამოყენებით ჩატარებული ექსპერიმენტებით ნაჩვენებია, რომ სუბთალამური ბირთვის დაზიანებისა და/ან მაღალსიხშირული (130-180 ჰც) სტიმულაციისას ხდება კრუნჩხვითი რეაქციების ბლოკირება (როგორც ეეგ, ასევე ქცევით-მოტორული სიმპტომების, Vercueil et al., 1998; Magarinos-Ascone et al., 2002). ფიქრობენ, რომ ორივე შემთხვევაში აღნიშნული ბირთვის ნეირონთა აქტივობა ითრგუნება. (ეს ვარაუდი იმით მტკიცდება, რომ სუბთალამური ბირთვის მაღალსიხშირული სტიმულაციისას მისი ნეირონების აქტივობის დეპოლარიზაციული ბლოკი ვითარდება). ასეთივე პროცესი რომ ედოს საფუძვლად ჩვენი ექსპერიმენტების შედეგებს, მაშინ თრბ-ის გაღიზიანების ეფექტების ინტერპრეტაცია წინააღმდეგობას წააწყდებოდა. თუმცა ასეთი შესაძლებლობა ჩვენი ექსპერიმენტების შემთხვევაში ალბათ გამორიცხულია, რადგანაც თრბ-ის სტიმულაცია ბევრად დაბალი სიხშირით (10 ან 50 ჰც) ხორციელდებოდა. ამავე დროს ცნობილია, რომ თრბ-ის ნეირონთა მნიშვნელოვანი ნაწილი თავად წარმოქმნის 25-60 ჰც დიაპაზონის აქტივობას (Pinault, Deschenes, 1992). არც ის არის გამორიცხული, რომ ექსპერიმენტებით გამოვლენილ ზოგიერთ ეფექტზე თავის ტვინის სხვა სტრუქტურების მაღალსიხშირული სინაფსური გავლენაც იყოს

პასუხისმგებელი. თრბ-ის ნეირონთა მაღალსიხშირული ფონური აქტივობა შესაძლოა უჯრედშიდა პეისმეკერული მექანიზმებითაც იყოს განპირობებული (ანუ სპონტანური იყოს).

ჩვენი ექსპერიმენტების შედეგებით ცხადია, ძნელია პოტენციაციის ფენომენის ნატიფ მექანიზმებზე მსჯელობა, მაგრამ სავარაუდოა, რომ თრბ-ის ტეტანური გალიზიანებისას მისი შემაკავებელი ნეირონების სინაფსებში ადგილი უნდა ჰქონდეს მსგავს პროცესებს. სინაფსური პოტენციაციის ფენომენი უნდა ედოს საფუძვლად თრბ-ის მიერ კრუნჩხვითი აქტივობის დათრგუნვას და ამ სტრუქტურის შემაკავებელი ეფექტების რეალიზაციას, როგორც ეპილეფსიური სტატუსის პათოგენეზში, ასევე ზოგადად ეპილეპტოგენეზში.

5. დასკვნები

1. თრბ-ის აქტივაცია შემაკავებელ გავლენას ახდენს, ლიმბური სტრუქტურების (ამიგდალა, ჰიპოკამპი) ელექტრული სტიმულაციით გამოწვეული ეპილეფსიური სტატუსის განვითარებაზე;
2. თრბ-ის გააქტივება თრგუნავს კონვულსანტების (კორაზოლი, ბემეგრინი) მოქმედებით გამოწვეული კრუნჩხვითი რეაქციების აღმოცენებისა და გენერალიზაციის პროცესს;
3. სავარაუდოა, რომ ძილის პარადოქსული ფაზის დროს კრუნჩხვითი რეაქციების გენერალიზაციის ბლოკირება თრბ-ის ნეირონთა გააქტივებისა და შესაბამისად თალამუსის სარელეო ნეირონთა ღრმა შეკავების გამო უნდა ხდებოდეს;
4. თრბ-ის ტეტანური გაღიზიანება იწვევს თალამუსის სარელეო ნეირონთა აქტივობის ხანგრძლივ შეკავებას;
5. თრბ-ის შემაკავებელი როლი ეპილეფსიური სტატუსის პათოგენეზში განპირობებული უნდა იყოს შემაკავებელი გაემ-ერგული სინაფსების ხანგრძლივი პოტენციაციით.

6. დამოწმებული ლიტერატურის სია

- კუპრაშვილი ხ., იოსელიანი თ., ინწკირველი რ., მგალობლიშვილი ნ., 2001. ნორადრენალინის ინტრაჰიპოკამპური ინიექციის და ლურჯი ლაქას ელექტრული გაღიზიანების გავლენა ჰიპოკამპის კრუნჩხვით აქტივობაზე. საქ. მეცნ. აკად. მოამბე, 161, 523-525.
- Авакян Г. Н., 2000. Эпилепсия. Аспекты патогенетической терапии. Восточно-Европейская конференция «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология», 2-я: Сборник трудов. Гурзуф: Изд-во Запорожского госуниверситета; 176-177.
- Антик А. П., Аршавский В. В., Розенштейн Г. Ш., 1972. Роль мотивационных центров в управлении судорожной активностью мозга. Биофизика, 17, 4, 692-697.
- Аршавский В. В., 1971. О возможных мозжечковых механизмах прекращения судорожного припадка. В кн.: Структурная и функциональная организация мозжеска. Матер. II Всес. симпоз. (Цахкадзор, 1968). Л., 156-158.
- Аршавский В. В., Мельников Т. С., Толмасская Э. С., 1974. О характере мозжечковых влияний на судорожную активность коры большого мозга. матер. III Всес. симпоз. «Структурная и функциональная организация мозжечка» (Винница, 1972), Киев, 41-50.
- Аршавский В. В., Петренко С. Е., 1972. К механизмам подавления судорожной активности. Матер. XXIII совещ. по проблемам высш. нервн. деят., Горький, 1, 177-178.
- Аршевский В.В., Плешко А. М., 1972. Судорожная активность мозга в связи с различными фазами сна. В кн.: Сон и его нарушения (симпоз). М., 95-97.
- Гусельников В. И., 1976. Электрофизиология головного мозга. ---

М.: Высшая школа, 420.

- Данилов И. В., 1961. Экспериментальные эпилептиформные гиперкинезы. Автореф. докт. дисс., Л.
- Дуринян Р. А., 1974. Функциональная организация таламического реле и передача афферентных сигналов в таламо-кортикальной системе / - В кн.: Механизмы объединения нейронов в нервном центре. Л.: Наука, 129-133.
- Зенков Л. Р., Ронкин М. А., 1982. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. – М.: Медицина.
- Зорина З. А., 1968. О роли гиппокампа в возникновении и торможении некоторых видов эпилептических припадков. Автореф. канд. дисс., М.
- Иоселиани Т.К., Нанобашвили З.И., Хизанишвили Н.А., 1974. Колебание порога судорожной активности головного мозга в разных стадиях сна и бодрствования животных. Нейрофизиология, 6, 577-584.
- Карлов В. А., 1974. Эпилептический статус. М: Медицина.
- Карлов В. А., 1976. Лекции по эпилепсии. – М., 72 с.
- Карлов В.А., 1990. Эпилепсия. М: Медицина.
- Кирзон М. В., Каплан А. Я., 1977. Роль ретикулярного ядра в интегрировании экстраталамических влияний, регулирующих сенсорный приток. ДАН СССР, 236, №2, 481-483.
- Коридзе М.Г., Мгалоблишвили М.М., Кавкасидзе М.Г., 1976. Влияние эпилептиформных разрядов на структуру и соотношение различных фаз сна. Нейрофизиология эмоций и цикла бодрствование сон. 2, 63-80.
- Крыжановский Г.Н., Русев В. В., 1976. Бюлл. эксп. биол. мед., 82, 1155.
- Крыжановский Г.Н., 1976. Теория генеральных механизмов нейропатологических синдромов. Журн. невропатологии и психиатрии. Вып. 11, 1730-1740.
- Крыжановский Г. Н., Макулькин Р. Ф., Шандра А. А., 1978. Принцип

детерминанты и образование комплексов эпилептической активности. Журн. невропатологии и психиатрии. Вып. 4, 547-556.

- Крыжановский Г. Н., 1980. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. М.: Медицина, 358 с.
- Крыжановский Г. Н., Макулькин В. Ф., Шандра А. А., 1982. Взаимодействие очагов возбуждения и их комплексов в коре головного мозга. Журн. высш. нерв. деят-сти. № 3, 487-494.
- Крыжановский Г. Н., 1984. Устойчивое патологическое состояние и патологическая система. Физиология человека, 10. № 5, 786-795.
- Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Макулькин Р. Ф., Годлевский Л. С., 1985. Гиппокамп как детерминантная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге. Бюл. эксперим. биологии и медицины, № 5, 527-532.
- Крыжановский Г.Н., Шандра А.А., Годлевский Л.С., Макулькин Р.Ф., 1988. Киндлинг как модель формирования эпилептической активности. Успехи Физиологических Наук, 19, №4, 12-32.
- Лабахуа Т., Бекая Г., Окуджава В., 1981. Посттетаническая потенциация тормозных постсинаптических потенциалов моторной коры кошки. Докл., АН СССР, 259, №4, 1013-1015.
- Машковский М. Д., 1996. Лекарственные Средства. (Пособие для врачей, часть I. Москва, Издат. Новая волна, 154-155.
- Мествиришвили Л. П., 1971. Судорожная активность в некоторых лимбических структурах головного мозга и их значение в развитии генерализованных судорог. В кн.: Физиология и патофизиология лимбо-ретикулярной системы. М., "Наука", 80-84.
- Мыслододский М. С., 1968. Происхождение разряда волна-пик: центроэнцефалическое или центрастеническое? Ж. высш. нерв. деят., 18, 850-864.

- Мыслододский М. С., 1971. Нейрофизиологические механизмы фотогенной эпилепсии, Успехи физиол. наук, 2, 1, 91-115.
- Мольдован М. Г., Бусель Б. И., 1989. Реакции нейронов ретикулярного ядра и прилежащих структур таламуса кошки на естественную стимуляцию в хроническом эксперименте“. Нейрофизиология, 21, №4, 451-461.
- Мухаметов Л.М., Риццолетти Дж., 1971. Импульсная активность таламических клеток в различных фазах сна и бодрствования. Механизмы сна. Матер. Симпоз. Л.: ”Наука“, 44-50.
- Нанобашвили З. И., Нарикашвили С. П., 1981. Активность нейронов Ретикулярного и передаточных ядер таламуса кошки. Нейрофизиология, 13, 24-31.
- Нанобашвили З. И., 1990. Роль ретикулярного ядра таламуса в интегративной деятельности головного мозга. Инст. Физиологии им. И. Бериташвили АН ГССР, Тбилиси.
- Нанобашвили З. И., Хизанишвили Н. А., 1992. Влияние стимуляции ретикулярного ядра таламуса на спино-бульбо-спинальную рефлекторную активность. Нейрофизиология, 24, № 3, 344-346.
- Окуджава В.М., 1969. Основные нейрофизиологические механизмы эпилептической активности. – Тбилиси: “Ганатлеба”, 226.
- Окуджава В.М., 1980. Роль процессов торможения в эпилептической активности. Нейрофизиологические механизмы эпилепсии. Тбилиси, 51-59.
- Окуджава В.М., 1988. Нейроморфологические механизмы прекращения эпилептического припадка и вопросы фармакологии антиконвульсантов. Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров. 8-й. – М., 3, 410-411.
- Пенфильд В.И., Джаспер Г. (1958). Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга человека. М.
- Ройтбак А. И., 1955. Биоэлектрические явления в коре больших полушарий. Тбилиси, Изд-во Ан. Груз. ССР.

- Сараджишвили П. М., Геладзе Т. Ш., 1977. Эпилепсия. – М., Медицина.
- Фанарджян В. Ф., 1966. Регуляторные механизмы восходящих влияний мозжечка. Ереван.
- Фессар А., 1960. Механизмы межнейронной синхронизации и их нарушение при эпилептических явлениях. Проблемы общей нейрофизиологии и высших нервной деятельности. Тр. I МОЛМИ им И. М. Сеченова, 11, 239-255.
- Цикалова Р., Ацев Э., 1971. О некоторых патогенетических механизмах эпилептогенного раздражения амигдалы и гиппокампа. В кн.: Патогенез эпилепсии (симпоз. Варна, 1969). София, 275-283.
- Шандра А. А., Годлевкий Л. С., Семенюк Н. Д., 1983. Формирование генерализованной судорожной активности у мышей при ежедневном введении коразола в подпороговых дозах. Бюл. эксперим. Биологии и медицины. № 4, 20-22.
- Шандра А. А., Крыжановский Г. Н., 1984. Изменение судорожной готовности у мышей под влиянием коразола. Фармакология и токсикология, № 2, 16-19.
- Шелихов В. Н., Петренко С. Е., 1976. Роль подкорковых образований в формировании коркового хронического эпилептогенного очага. Журн. невропатол. и психиатр., Вып. 3, 356-361.
- Шеррингтон Ч., 1969. Интегративная деятельность нервной системы. Изд., "Наука", Ленинград, 189-196.
- Шмелькин Д. Г., 1936. Роль мозжечка в эпилептических судорогах (в связи с проблемой о функциях мозжечка). Проблемы клинической и экспериментальной неврологии. Сб., посвящ. 30-летию деятельности Гринштейна. Харьков, 358-373.

- Adamec R.E., Stark-Adamec C., Perrin R., Livingston K. E., 1981. What is the relevance of kindling for human temporal lobe epilepsy? *Kindling*. 2. N. Y.: Raven press, 303-313.
- Avanzini G., De Curtis M., Panzica F., Spreafico R., 1989. Intrinsic properties of nucleus reticularis thalami neurons of the rat studied in vitro. *J. Physiol.*, 416, 111-122.
- Avanzini G., Curtis M., Marescaux C., Panzica F., Spreafico R., Vergnes M., 1992. Role of the thalamic reticular nucleus in the generation of rhythmic thalamo-cortical activities subserving spike and waves. *J. Neural Transm.*, 35, 85-95.
- Avoli M., Gloor P., Kostopoulos G. Et al., 1983. An analysis of penicillin induced generalized spike and wave discharges using simultaneous reporting of cortical and thalamic single units. *Neurophysiol.*, 50, 819-837.
- Avoli M., Rogawski M. A., Avanzini G., 2001; Generalized epileptic disorders. *Epilepsia*, 42, 445-457.
- Bal T., McCormick D.A., 1993. Ionic mechanisms of rhythmic burst firing and tonic activity in the nucleus reticularis thalami, a mammalian pacemaker. *J. Physiol.*, 468, 669-691.
- Bate L., Gardiner M., 1999. Genetics of inherited epilepsies. *J. Epileptic Disorders*, 1, 850-854.
- Bazil C.W., Walczak T.S., 1997. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 38, 1, 56-62.
- Ben-Ari Y., Dingledine R., Kanazawa R., Kelly I. S., 1976. Inhibitory effects of acetylcholine on neurons in the feline nucleus reticularis thalami. *J. Physiol.*, 261, 3, 647-671.
- Buchwald N. A., Hill C. D., Trachtenberg M., 1967. Concomitant behavioral and neural inhibition and disinhibition in response to subcortical stimulation. *Exptl. Brain Res.*, 4, 58.

- Cain D. P., 1985. Transfer of kindling: clinical relevance and a hypothesis of its mechanisms. *Progr. neuro-Psychopharmacol. And Biol. Psychiat.*, 9, № 5-6, 467-472.
- Cajal S. Ramon y: 1904. *Histologie dy Systeme Nerveux de l'home et des Vertebres*, vol. II. A. Maloine, Editeur, Paris, (1911).
- Carman J. B., Cowan W. M., Powell T. P., 1964. Cortical connections of the thalamic reticular nucleus. *J. Anat. (Lond.)*, 98, 587-598.
- Chow K. I., 1952. Regional degeneration of the thalamic reticular nucleus following cortical ablations in monkeys. *J. comp. Neurol.*, 97, 37-60.
- Coenen A.M. L., Van Luijtelaar E.L.M., 1987. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res.*, 1, 297-301.
- Collins R.C., 1972. Audiogenic seizures. In Purpura D.P., Penry J.K., Woodbury D.M., Tower D.B., Walter R.D., (Eds.) *Experimental Models of Epilepsy –A Manual for the Laboratory Worker*, Raven, New York, 347-372.
- Collins R. C., 1978. Kindling of neuroanatomic pathways during recurrent focal penicillin seizures. *Brain Res.*, 150, 2, 503-517.
- Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy, proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30, 796-803.
- Contreras D., Steriade M., 1996. Cellular basis of EEG slow rhythms: a study of dynamic corticothalamic relationships. *J. Neurosci.*, 15, 604-622.
- Corcorad, M. E., Mason, S. T., 1980. Role of forebrain catecholamines in amygdaloid kindling. *Brain Res.*, 190, 473-484.
- Cornwall J., Cooper J. D., Phillipson O. T., 1990. Projections to the rostral reticular thalamic nucleus in the rat. *Exp. Brain Res.*, 80, 157-171.
- Cox C.L., Huguenard J.R., Prince D.A., 1997. Nucleus reticularis neurons mediate diverse inhibitory effects in thalamus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 94, 16, 8854-9.

- Crick F., 1984. Function of the thalamic reticular complex: the searchlight hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 81, 4586-4590.
- Danober L., Deransart C., Deapulis A., Pathop J., 1998. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Progr. Neurobiol.*, 55, 27-57.
- De Curtis M., Spreafico R., Panzica F., Avanzini G., 1988. Firing nodes of GABA-ergic reticular thalamic neurons recorded from rat thalamic slices./ In *Thalamic Mechanisms.* 63-75.
- Delgado J. M. R., Sevillano M., 1961. Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat. *EEG and Clin. neurophysiol.*, 13, № 4, 722-733.
- Deschenes M., Paradis M., Roy J.P., Steriade M., 1984. Electrophysiology of neurons of lateral thalamic nucleus in cat, resting membrane properties and burst discharges. *Neurophysiol.*, 51, 1196-1219.
- Deschenes M., Modariaga-Domich A., Steriade M., 1985. Dendro-dendritic synapses in the cat reticularis thalami nucleus: a structural basis for thalamic spindle synchronization. *Brain Res.*, 334, №1, 165-168.
- Destexhe A, Sejnowski T.J., 2003. Interactions between membrane conductances underlying thalamocortical slow-wave oscillations. *Physiol Rev.*, 83, 4, 1401-53.
- Divac J., Rakic P., Mihailović L.J., 1965. Inhibition and the caudate nucleus. *Jugosl. physiol. et pharmacol. acta*, 1, 2-3, 79-86.
- Diehl R. G., Smialowski A., Gotwo T., 1984. Development and persistence of kindlid seizures after repeated injections of pentylenetetrazol in rats and guinea pigs. *Epilepsia*, 25, № 4, 506-510.
- Dow R. S., Fernandes-Cuardiola A., Manant E., 1962. The influence of the cerebellum on experimental epilapsy. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 14, 4, 383-398.
- Downs A. W., Eddy N. B., 1982. The effect of repeated doses of cocaine on the rat. *J. Pharmacol. And Exp. Therap.*, 46, № 2, 199-200.
- Ehlers C. L., koob G. F., 1985. Locomotor behavior following kindling in three different brain strucures. *Brain Res.*, 326, №1, 71-79.

- Eidelberg E., Lesse H., Gault H. P., 1967. An experimental model of temporal lobe epilepsy: Studies of the convulsant properties of cocaine. EEG and Behavior. N. Y.: basic Books, 272-283.
- Elger C. E., Wieser H.G., 1984. Pathophysiologie der Epilepsia. Schweiz. med. Wschr., Bd. 114, 1278-1288.
- Faber J., Vladyka V., 1983. Antiepileptic effect of electric stimulation of the locus coeruleus in man. Act. Nerv. Super (Praha). 25, 4, 304-308.
- Fadiga E., Manzoni T., Urbano A., 1968. EEG changes following disruption of cerebellofugal pathways. EEG Clin. neurophysiol., 24, 3, 202.
- Fisher R.S. 1989. Animal models of the epilepsies. Brain Res. Rev., 14, 245-278.
- Frigyesi T. L., 1972. Intracellular recordings from neurons in dorsolateral thalamic reticular nucleus during capsular, basal ganglia and midline thalamic stimulation. Brain Res. 48, №1, 157-172.
- Frush D.P., Giacchino J.L., McNamara J.O., 1986. Evidence implicating dentate granule cells in development of entorhinal kindling. Exp. Neurol., 92, 92-101.
- Fuentealba P., Timofeev I., Steriade M., 2004. Prolonged hyperpolarizing potentials precede spindle oscillations in the thalamic reticular nucleus. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 101, 26, 9816-9821.
- Fuller J.L., Collins R.L., 1968. Temporal parameters of sensitization of audiogenic seizures in SJL/J mice, Dev. Psychobiol., 1, 185-188.
- Gabbott P. L. A., Somogui S., Stewart M. G., Hamori J., 1985. GABA immunoreactive neurons in the rat dorsal lateral geniculate nucleus: light microscopical observations. Brain. Res., 346, №1, 171-175.
- Gaito J., 1985. The suppression of kindling with low-frequency brain stimulation: statistical data with intertrial intervals variable. Bull. Psychonom. Sov., 23, № 5, 421-422.

- Gaito J., 1985. The suppression of kindling with low-frequency brain stimulation: statistical data with intertrial intervals variable. *Bull. Psychonom. Sov.*, 23, № 5, 421-422.
- Gastaut H., Broughton R., Roger J., Tassinari C.A., 1974. Generalized convulsive seizures with local onset. *Handbook of clinical neurology* (Eds. P. J. Vinken, G. W. Bruyn). New York, 15, 107-129.
- Gellhorn E., 1953. *Physiological foundations of neurology and psychiatry*. Univ. Minnesota Press.
- Gellhorn E., 1960. Further experiments on the influence of afferent stimulation on cortical strychnine discharges. *EEG Clin. neurophysiol.*, 12, 3, 613-619.
- Gellhorn E., Ballin H., Kowamaki M., 1960. Studies on experimental convulsions, with emphasis on the role of the hypothalamus and the reticular formation. *Epilepsia*, 1, 3, 233-254.
- Gervasoni D., Darracq L., Fort P., Souliere F., Chouvet G., Luppi P.H., 1998. Electrophysiological evidence that noradrenergic neurons of the rat locus coeruleus are tonically inhibited by GABA during sleep. *Eur. J. Neurosci.*, 10, 3, 964-970.
- Giorgi F.S., Pizzanelli C., Biagioni F., Murri L., Fornai F., 2004. The role of norepinephrine in epilepsy: from the bench to the bedside. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 28, 5, 507-524.
- Gloor P., Fariello R.G., 1988. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. *Trends Neurosci.*, 11, 63-68.
- Goddard G. V., 1967. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*, 214, № 5092, 1020-1021.
- Goddard G. V., McIntyre D. C., Leech C. K., 1969. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.*,

25, № 2, 305-330.

- Goldring S., 1972. The role of prefrontal cortex in grand mal convulsion. Arch. Neurol., 26, 2, 109-119.
- Guerrero-Figueroa R., Lester B., Heath R.G., 1965. Changes of hippocampal epileptiform activity during wakefulness and sleep. Acta Neurol. Latinoam., 11, 4, 330-349.
- Grabauskas G., Bradley R., 1999. Potentiation of GABA-ergic synaptic transmission in the rostral nucleus of the solitary tract. Neuroscience, 94, №4, 1173-1182
- Hahn F., Oberdorf A., 1962. Vergleichende Untersuchungen über die Krampfwirkung von bemegrid, pentetrazol und pikrotoxin, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 135, 9-30.
- Hartings J.A., Temereanca S., Simons D.J., 2003. State-dependent processing of sensory stimuli by thalamic reticular neurons. Neurosci., 23, 12, 5264-5271.
- Houser C. P., Vaughn S. E., Barder R. P., Roberts E., 1980. GABA neurons are the major cell type of the nucleus reticularis thalami. Brain Res., 200, 2, 341-354.
- Huntsman M.M., Porcello D.M., Homanics G.E., DeLorey T.M., Huguenard J.R., 1999. Reciprocal inhibitory connections and network synchrony in the mammalian thalamus. Science, 283, 541-543.
- Isquirdo I. J., Fernandez R., Olivera R., 1975. Settineri F. Effect of daiuly saline, drug, or blank injections on the convulsant effect drugs. Pharmacol. and Biochem. Behav., 3, №4, 721-722.
- Ito M., 1965. The origin of cerebellar inhibition on Deiters and intracerebellar nuclei studies in physiology. Springer – Verlag, Berlin – heidelberg. New. York, 100-106.
- Jasper H. H., 1954. Functional properties of the thalamic reticular system. In: Brain mechanisms and conscionsness. ed Adrian, F. Bremer, H. Jasper and I. Delafresnaye, Blackwell, Oxford, 374-401.

- Jasper H. H., 1960. Unspecific thalamo-cortical relations. In: Handbook of physiology. S1. V. Neurophysiology. Washington, 1307-1321.
- Jouvet M., 1965. Paradoxical sleep study of the nature and mechanisms. In: Akert K., Sally C., Schade K. Sleep mechanisms, Progress in brain research 18. Elsevier, Amsterdam, London, New York, 20-62.
- Jung R. (1949). Цит. по Gastaut H., Fischer-Williams M. The physiopathology of epileptic seizures. handbook of Physiol. sect. 1. Neurophysiol. J. Amer. Physiol. Soc. Washington. D. C. 1959, 329.
- Komatsu Y., 1994. Age-dependent long-term potentiation of inhibitory synaptic transmission in rat visual cortex. J. Neurosci., 14, №11, 6488-6499.
- Korn H., Oda Y., Faber D., 1992. Long-term potentiation of inhibitory circuits and synapses in the central nervous system. Proc. Natl. Acad. Sci., USA., 89, №1, 440-443.
- La Grutta V., Amato C., Zagami M.T., 1971. The control of amygdaloid and temporal paroxysmal activity by the caudate nucleus. Experientia. 27, 3, 278-279.
- Lamarre J., Filion M., Cordeau J., 1971. Neuronal discharges of the ventro-lateral of the thalamus during sleep and wakefulness. I. Spontaneous activity. Exptl. Brain Res., 12, №3, 480-498.
- Lanzen R., Kleim J., 1968. Tierexperimentelle Studien zur Ausbreitung der epileptischen Erregung und zum Problem der Erregkeit (Annaibereischalt). V. Schwellenreizung bei implantierten Elektroden im chronischen Versuch Reizort: Nucleus caudalus. Dtsch. Z. Nervenheilkunde, 194, 2, 142-149.
- Lennox-Buchthal M. A., 1984. Febrile convulsions. A textbook of epilepsy (Eds. J. Laidaw, A. Richens). – Edinburgh, 68-88.
- Lerner Natoli M., Rondouin G., Baldy Moulinier M., 1984. Evolution of wet dog shakes during kindling in rats: comparison between hippocampal and amygdala kindling. Exp. Neurol., 83, 1-12.

- Lippa A.S., Meyerson L.R., Beer B., 1982. Molecular substrates of anxiety: clues from the heterogeneity of benzodiazepine receptors. *Life Sci.*, 31, 6, 1409-1411.
- Liu Z., Vergnes M., Depaulis A., Marescaux C., 1991. Evidence for a critical role of GABA-ergic transmission within the thalamus in the genesis and control of absence seizures in the rat. *Brain Res.* 545, 1-7.
- Liu Z., Vergnes M., Depaulis A., Marescaux C., 1992. Involvement of intrathalamic GABA transmission in the control of absence seizure in the rat. *Neurosci.*, 48, 87-93.
- Livingston K. E., 1978. The experimental clinical interface: Kindling as a dynamic model of induced limbic system dysfunction. *Limbic Mechanisms*. N. Y.: Plenum press, 521-534.
- Long M.A., Landisman C.E., Connors B.W., 2004. Small clusters of electrically coupled neurons generate synchronous rhythms in the thalamic reticular nucleus. *Neurosci.*, 24, 2, 341-9.
- Lothman E.W., Bertram E.H., Bekenstein J.W., Perlin J.B., 1989. Self-sustaining limbic status epilepticus induced by 'continuous' hippocampal stimulation: electrographic and behavioral characteristics. *Epilepsy Res.*, 3, 107-119.
- Lothman E.W., Collins R. C., 1981. Kainic acid induced limbic seizures: metabolic, behavioral, electroencephalographic and neuropathological correlates. *Brain Res.*, 218, 299-318.
- Lozsadi D. A., 1994. Organization of cortical afferents to the rostral, limbic sector of the cat thalamic reticular nucleus. *J. Comp. Neurol.* 341, 520-533.
- Magarinos-Ascone C., Pazo J., Macadar O., Buno W., 2002. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus silences subthalamic neurons: A possible cellular mechanism in Parkinson's disease. *Neurosci.*, 115, 4, 1109-1117.
- Mancia M., Marguelli M., Mariotti M., Spreatico R., Broggi G., 1974. Brain stem-thalamus reciprocal influences in cat. *Brain Res.*, 69, 2, 297-314.

- Martin A. R., Brauch C. L., 1958. Spontaneous activity of Betz cells in cats with midbrain lesions. *J. Neurophysiol.*, 21, 4, 368-390.
- Massion J., Rispal-Padel L., 1972. Differential control of motor cortex and sensory areas on ventrolateral nucleus of the thalamus. In: *Corticothalamic projections and sensorimotor activities*. Ed. T. L. Frigyesi, E. Rinvik, M. D. Yahr. New York: Raven Press, 357-374.
- McCormick D.A., 1991. Cellular mechanisms underlying cholinergic and noradrenergic modulation of neuronal firing mode in the cat and guinea pig dorsal lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.*, 12, 278-289.
- McCormick D.A., Bal T., 1997. Sleep and arousal: Thalamocortical mechanisms. *Annu. Rev. Neurosci.*, 20, 185-215.
- McLachlan R.S., Gloor P., Avoli M., 1984. Transition from spindles to generalized spike and wave discharges in the cat: simultaneous single cell recording in cortex and thalamus. *Exp. Neurol.*, 85, 413-425.
- McNamara J.O., Galloway M.T., Rigsbee L.C., Shin C., 1984. Evidence implicating substantia nigra in regulation of kindled seizure threshold. *J. Neurosci.*, 4, 2410-17.
- McNamara J.O, Bonhaus D.W., Shin C., Crain B. J., Gellman R.L., Giacchino J.L., 1985. The kindling model of epilepsy: a critical review. *CRC Critical Reviews in Clinical Neurobiol.*, 1, 341-391.
- McNamara J.O, Bonhaus D.W., Shin C., 1993. The kindling model of epilepsy, in: Schwartzkroin, P.A. (Ed.), *Epilepsy: Models, Mechanisms and Concepts*, Cambridge Univ. Press, Cambridge, 27-47.
- Morimoto K., Fahnstock M., Racine R.J., 2004. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Progress in Neurobiology*. 73, 1-60.
- Morison R. S., Bassett D.L., 1945. Electrical activity of the thalamus and basal ganglia in decorticated cats. *J. Neurophysiol.*, 8, 309-314.

- Muchametov L., Rizzolatti G., Tradardi V., 1970. Spontaneous activity of nucleus reticularis thalami in freely moving cats. *J. Physiol.*, (London), 210, 651-707.
- Mulle C., Madariaga A., Deschenes M., 1986. Morphology and electrophysiological properties of reticularis thalami neurons in cat: in vivo study of a thalamic pacemaker. *J. Neurosci.*, 6, 2134-2145.
- Mutani R., 1967. Cobalt experimental hippocampal epilepsy in the cat. *Epilepsia*, 8, 4, 233-240.
- Mutani R., 1968. Evidenza electroencefalografica della partecipazione del nucleo caudato alla regolazione della crisi epilettica rhinencefalica. *Soll. Soc. ital. biol. sperim.*, 44, 1, 37-38.
- Nanobashvili Z., Chachua T., Nanobashvili A., Bilanishvili I., Lindval O., Kokaia Z., 2003. Suppression of limbic motor seizures by electrical stimulation in thalamic reticular nucleus. *Exp. Neurol.*, 181, 224-230.
- Nissinen J., Halonen T., Koivisto E., Pitkanen A., 2000. A new model of chronic temporal lobe epilepsy induced by electrical stimulation of the amygdale in rat. *Epilepsy Res.*, 38, 2-3, 177-295.
- Nowak L., Bullier J., 1998. Axons, but not cell bodies are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. I. Evidence from chronaxie measurement, *Exp. Brain Res.*, 118, 4, 477-488.
- Nusser Z., Hajos N., Somogyi P., Mody I., 1998. Increased number of synaptic GABA-A receptors underlies potentiation at hippocampal inhibitory synapses, *Nature*, 395, № 6698, 172-177 .
- Ohara P. T., Leiberman A. R., 1985. The thalamic reticular nucleus of the adult rat: Experimental anatomical analysis. *J. Neurocytol*, 14, 365-411.
- Otis Th., Koninck Y., Mody I., 1994. Lasting potentiation of inhibition is associated with an increased number of γ -aminobutyric acid type A receptors

activated during miniature inhibitory postsynaptic currents, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 16, 7698-7702.

- Panayiotopoulos C. P., Koutroumadinis M., Giannakodimos S., Agathonikou A., 1997. Idiopathic generalized epilepsy in adults manifested by phantom absences, generalized tonic-clonic seizures and often absence status. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 63, 622-627.
- Pare D., Hazrati L. N., Parent A., Steriade M., 1990. Substantia nigra pars reticulata projects to the reticular thalamic nucleus of the cat: A morphological and electrophysiological study. Brain Res. 535, 139-146.
- Paxinos G., Watson Ch., 1997. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. New-York, Academic Press.
- Pinault D., Deschenes M., 1992. Voltage-dependent 40 Hz oscillations in rat reticular thalamic neurons in vivo. Neurosci., 51, 2, 245-258.
- Pinault D., Smith Y., Deschenes M., 1997. Dendrodendritic and axoaxonic synapses in the thalamic reticular nucleus of the adult rat. J. Neurosci., 17, 9, 3215-3233.
- Pinault D., Leresche N., Charpier S., 1998. Intracellular recording in thalamic neurons during spontaneous spike and wave discharges in rats with absence epilepsy. Physiol. (Lond.), 509, 449-456.
- Pinault D., 2004. The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. Brain Res. Reviews, 46, 1-31.
- Post R. M., Kopanda R. T., 1976. Cocaine, kindling and psychosis. Amer. J. Psychiat., 133, 6, 627-634.
- Post R. M., 1981. Lidocaine-kindled limbic seizures: behavioral implications. Kindling 2. n. Y.: raven press, 149-160.
- Post R. M., Ballenger I. C., 1981. Models for progressive development of psychopathology: Sensitization to electrical, pharmacological and psychological stimuli. Handbook of Biological Psychiatry. Part IV. N. Y.: Marsel-

Dekker., 609-651.

- Prince D. A., 1969. Electrophysiology of epileptic neurons: spike generation. EEG Clin. Neurophysiol., 26, 5, 476-487.
- Prince D. A., Gutnick M. G., 1972. Neuronal activities in epileptogenic foci of Immature cortex. Brain. Res., 45, 2, 455-468.
- Purpura D. P., Shofer R. J., 1963. Intracellular recording from thalamic neurons during reticulo-cortical activation. J. Neurophysiol., 26, №3, 494-505.
- Purpura D.P., Frigyesi T.L., Murtry J.G., Scarff T., 1966. Synaptic mechanisms in thalamic relation of cerebello-cortical projection activity. In: The thalamus / Ed. D. Purpura, M. D. Yahr. New York: Columbia Univ Press, 153-172.
- Racine R. J., 1972. Modification of seizure activity by electrical stimulation. I. Afterdischarge threshold. EEG and Clin. Neurophysiol., 32, № 2, 269-279.
- Racine R.J., Burnham W., Gartner J., Levitan D., 1973. Rates of motor seizure development in rats subjected to electrical brain stimulation, strain and interstimulation interval effects. Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol., 35, 553-556.
- Racine R. J., 1975. Modification of seizure activity by electrical stimulation: cortical areas. EEG and Clin. Neurophysiol., 38, №1, 1-12.
- Racine R. J., Burnham W. M., Livingston R., 1979. The effect of atropine and reserpine on cortical kindling in the rat. Can. J. Neurol. Sci., 6, №1, 47-51.
- Raos V., Bentivoglio M., 1993. Crosstalk between the two sides of the thalamus through the reticular nucleus: a retrograde and anterograde tracing study in the rat. J. Comp. Neurol. 332, 145-154.
- Reinoso-Suarez F., 1961. Topografischer Hirnatlas der Kutze, E. Merck A. G., Darmstadt.
- Rinvik E., 1968. The corticothalamic projection from the second somatosensory cortical area in the cat. An experimental study with silver impregnation methods. Exp. Brain Res., 5, № 2, 153-172.
- Rinvik E., 1972. Organization of the thalamic connections from motor and

somatosensory cortical areas in the cat. In: Corticothalamic projections and sensorimotor activities. Ed. T. L. Frigyesi, E. Rinvik, M. D. Yahr. New York: Raven Press, 57-88.

- Rose J.E., 1952. The cortical connections of the reticular complex of the thalamus. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., 30, 454-479.
- Roy S. P., Clerco M., Steriade M., Deschenes M., 1984. Electrophysiology of neurons of lateral thalamic nuclei in cat mechanisms of long lasting hyperpolarizations. J. Neurophysiol., 51, №6, 1220-1235.
- Sacks I., Glaser N. M., 1941. Changes in susceptibility to the convulsant action of metrazol. J. Pharmacol., 73, №2, 289-295.
- Sah P., Faber E. S. L., Lopes De Armentia M., Power J., 2003. The Amygdaloid Complex: Anatomy and Physiology. Physiol. Rev., 83, 803-834.
- Sanchez-Vives M.V., Bal T., McCormick D.A., 1995. Properties of GABAergic inhibition in the ferret LGNd contributing to the generation of synchronized oscillations. Soc. Neurosci. Abst. 21, 11.
- Sanchez-Vives M. V., McCormick D. A., 1997. Functional properties of perigeniculate inhibition of dorsal lateral geniculate nucleus thalamo-cortical neurons in vitro. Neurosci. 17, 8880-8893.
- Sato M., Okamoto M., 1981. Dopaminergic kindling and electrical kindling. Kindling 2. N. Y.: raven press, 105-121.
- Savage D.D., Rigsbee L.C., McNamara J.O., 1985. Knife cuts of entorhinal cortex: effects on development of amygdaloid kindling and seizure-induced decrease of muscarinic cholinergic receptors. J. Neurosci., 5, 408-413.
- Scheibel M. E., Scheibel A. B., 1966. The organization of the nucleus reticularis thalami: A Golgi study. Brain Res., 1, №1, 43-62.
- Scheibel M. E., Scheibel A. B., 1967. Structural organization of nonspecific thalamic nuclei and their projection toward cortex. Brain Res., 6, №1, 60-94.
- Schlag J. D., Waszak M., 1971. Electrophysiological properties of units of the

thalamic reticular complex. *Exp. Neurol.*, 32, №1, 79-97.

- Seyfried T.N., Glaser G.H., 1985. A review of mouse mutants as genetic models of epilepsy. *Epilepsia*, 26, 143-150.
- Shause M. N., Ryan W., 1984. Thalamic kindling: electrical stimulation of the lateral geniculate nucleus produces photosensitive grand mal seizures. *Exp. Neurol.*, 86, №1, 18-32.
- Sohal V.S., Huguenard J.R., 2003. Inhibitory interconnections control burst pattern and emergent network synchrony in reticular thalamus. *J. Neurosci.*, 23, 26, 8978-88.
- Soltesz I., Nusser Z., 2001. Background inhibition to therefore. *Nature*, 409, № 6816, 24-27.
- Spencer W. A., Kandel E. R., 1969. *Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Little, Brown a. Co., Boston, 575-603.
- Starzl N. E., Niemer W. C., Dell M., Forgrave P. R., 1953. Cortical and subcortical electrical activity in experimental seizures induced by metrazol. *J. Neuropathol. and Exptl. Neurol.*, 12, 262-276.
- Stepanova T. S., Grachev K., Bersnev V.P., 1996. Basic neurophysiological mechanisms of epilepsy. *Epilepsia*. 34, 135-142.
- Steriade M., Deschenes M., 1984. The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Res. Rev.*, 8, 1-63.
- Steriade M., Parent A., Hada I., 1984. Thalamic projections of nucleus reticularis thalami of cat: A study using retrograde transport of horseradish peroxidase and fluorescent tracers. *J. Comp. Neurol.* 229, № 4, 531-547.
- Steriade M., Deschenes M., Domich L., Mulle C., 1985. Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis Thalami. *J. Neurophysiol.*, 54, № 6, 14773-1497.
- Steriade M., Domich L., Oakson G., 1986. Reticularis thalami neurons revisited: activity changes during shifts in state of vigilance. *Neurosci.*, 6, 68-81.

- Steriade M., Domich L., Oakson G., Deschenes M., 1987. The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. *Neurophysiol.*, 57, 260-273.
- Steriade M., Timofeev I., Grenier F., Durmuller N., 1998. Role of thalamic and cortical neurons in augmenting responses and self-sustained activity: dual intracellular recordings in vivo. *J. Neurosci.*, 18, 16, 6425-6443.
- Steriade M., Contreras D., 1995. Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity. *Neurosci.*, 15, 623-642.
- Sutula T., Harrison C., Steward O., 1986. Chronic epileptogenesis induced by kindling of the entorhinal cortex: the role of the dentate gyrus. *Brain Res.*, 385, 291-299.
- Swa M., Kaja S., Usuki K., 1965. Intercellular phenomena in elctetically induced seizures. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 19, 3, 244-248.
- Timofeev I., Steriade M., 2004. Neocortical seizures: initiation, development and cessation. *Neuroscience*, 123, 2, 299-336.
- Vaccaro T., Mitrofanis J., 1997. Do the reticular thalamic neurons project to the midbrain. *J. Neurocytol.* 26, №4, 223-239.
- Vercueil L., Benazzouz A., Deransart C. et al., 1998. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions. *Epilepsy Res.*, 31, 1, 39-46.
- Wang X. J., Rinzel J., 1993. Spindle rhythmicity in the reticular thalamic nucleus: synchronization among mutually inhibitory neurons. *Neurosci.*, 53, 899-904.
- Ward A. A., Wyler A.R., 1981. The epileptic neuron. *Neurophysiological mechanisms of epilepsy.* – Tbilisi, 60-74.
- Wasterlain C. C., Morin A. M., Jonec V., Billawalla T., 1979. Kindling with blockers of inhibitory synapses. *Neurology*, 29, №4, 582.

- Wasterlain C. C., Jonec V., 1980. Muscarinic kindling: Transsynaptic generation of a chronic seizure focus. *Life Sci.*, 26, №3, 387-391.
- Wasterlain C. C., Jonec V., 1981. Cholinergic kindling of the amygdala requires the activation of muscarinic receptors. *Exp. Neurol.*, 73, 3, 595-599.
- Wilder B. J., Schmidt R. P., 1985. Current classification of epilepsies. *Postgrad. med.*: 77, 188-199.
- Wim G.K.W., Pfister W.R., Nolan V., 1977. Pharmacological kindling produced by the local anesthetic-like pesticide chlordimeform. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 3, №3.