

Doktori értekezés tézisei

Indukált görcstevékenység befolyásolhatóságának és szinaptikus folyamatokra gyakorolt krónikus hatásának elemzése 4-amino-piridin modellekben

Borbély Sándor
Doktorjelölt

Témavezető: **Dr Világi Ildikó**

Doktori Iskola: **Biológia Doktori Iskola**
Vezető: **Dr Erdei Anna,**

Doktori program: **Idegtudomány és Humánbiológia**
Vezető: **Dr Détári László,**



ELTE TTK Élettani és Neurobiológiai Tanszék
Budapest
2009

BEVEZETÉS

Az epilepszia változatos megjelenési formával bíró idegrendszeri működési rendellenesség, melynek során az idegsejtek spontán, rohamokban jelentkező szinkronizált működése alakul ki. A betegségre jellemző, hogy az agy serkentő és gátló átviteli folyamatainak egyensúlya felborul, ennek következtében túlserkentettség alakul ki, ami idővel provokáció nélküli görcstevékenység kialakulását eredményezi. Az előagy legfőbb serkentő ingerületátviteli rendszere a glutaminsav transzmitterrendszer, melynek az agykérgi túlaktiváció kialakulásában kiemelt jelentősége lehet.

Számos epilepszia szindróma köthető a limbikus rendszer vagy a szomatoszenzoros kéreg (talamokortikális rendszer) kóros működéséhez, ezért ezen kéregterületek görcstevékenységben betöltött szerepének vizsgálata nagy jelentőségű. Habár az idegi hálózatok kóros működésével kapcsolatban sok ismeret áll már rendelkezésre, a hálózat, ill. annak elemei - sejtek, szinapszisok, receptorok - szintjén még nem tisztázott teljes mértékben az epilepszia kialakulásában, fenntartásában fontos szerepet játszó összes tényező, és ezek összefüggései.

CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataimban a 4-amino-piridin (4-AP) nevű görcskeltővel váltottam ki epilepsziás rohamokat élő állatokban és túlélő agyszeletekben azzal a céllal, hogy a limbikus rendszerben vagy a szomatoszenzoros kéregben megjelenő rohamok kialakulásában érintett hálózati elemek szerepéről nyerjünk újabb ismereteket, amik közelebb vihetnek az epilepsziás működészavar háttérmechanizmusának megismeréséhez. Az alábbi, konkrét kérdések megválaszolása volt kísérleteim célja:

- A gyakorta epilepsziás gócként működő entorhinális kéreg irtása milyen hatással van az akut görcstevékenység kialakulására?
- Hogyan befolyásolja az ismétlődő konvulzió a limbikus rendszer, köztük az entorhinális kéreg és a hippokampusz, valamint a szomatoszenzoros kéreg rohamérzékenységét?
- Milyen receptoriális szintű és ingerületátviteli változások állnak a vizsgált területek esetleges megváltozott működése mögött?

- A görcstevékenység szempontjából kevésbé feltárt szomatoszenzoros kéregben mely hálózati elemek érintettek az epilepsziás működés kialakulásában és fenntartásában?
- A szomatoszenzoros kéregben kialakuló akut görcsaktivitás milyen farmakológiai befolyásolhatósággal rendelkezik?

ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

- 4-AP indukálta epilepsziás rohamok vizsgálata *in vivo* EEG regisztrálással, kontroll és egyoldali laterális entorhinális kéreg irtáson átesett felnőtt patkányokban.
- Ismétlődő 4-AP konvulzió átesett patkányok glutamáterg transzmitterrendszerének funkcionális vizsgálata *in vitro* elektrofiziológiai módszerekkel.
- A nem-NMDA receptorok kalcium permeabilitás megváltozásának tanulmányozása szövettani eljárással az ismételt rohamokon átesett állatokban.
- Az akut 4-AP indukált görcstevékenység fenntartásában érintett mikrohálózat azonosítása áramforrás-sűrűség meghatározási módszerrel és belső optikai jelek detektálásán alapuló eljárással.
- Az akut görcstevékenység farmakológiai befolyásolhatóságának vizsgálata *in vitro* elektrofiziológiai kísérletekben.

KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK

A laterális entorhinális kéreg egyoldali irtásának következményei.

Az abláción átesett állatok esetében az első generalizált tónusos-klónusos roham megjelenési ideje számottevően megnövekedett, illetve a vizsgálat időtartama alatt kevesebb roham jelent meg a kontrollokhöz képest. A 4-AP által indukált, hippocampusból elvezett rohamok mintázata is átalakult a kéregirtás következtében. A nagyrohamok tónusos szakaszának időtartama számottevően megnövekedett, míg a klónusos szakasz jelentős frekvencia csökkenést mutatott. Összességében elmondható, hogy az állatok görcsérzékenysége lecsökkent, ami a rohamlatencia növekedésében és a rohamok számának, intenzitásának csökkenésében nyilvánult meg.

Az ismételt 4-AP kezelés serkentő ingerületátvitelre gyakorolt hatása

Az ismételt 4-aminopiridin kezelés által kiváltott konvulziók számos változást eredményeztek a kérgi hálózatok görcsérzékenységében, amit *in vitro* túlélő agyszeletpreparátumban vizsgáltunk a kezelést követően feláldozott állatokból. Ezen receptorális változások leginkább az AMPA-receptorok által közvetített gyors szinaptikus áttevődést érintették. A túlélő agyszeletekben mért kiváltott válaszok korai komponensének vizsgálatai szerint a szomatoszenzoros kéregben az alapingerlékenységet illetően kismért csökkenés állt be, míg ezzel ellentétes irányú változás zajlott le a két vizsgált limbikus területen, az entorhinális kéregben és a hippocampusban. A receptor-farmakológiai érzékenységben jelentős csökkenést tapasztaltunk, az AMPA-receptor antagonistá GYKI 52466 (1-(4-aminofenil)-4-metil-7,8-metiléndioxi-5H-2,3-benzodiazepin) hatékonysága romlott az ismételt 4-AP előkezelésen átesett állatok esetében a limbikus struktúrákban, míg a szomatoszenzoros kéregben nem történt relatív érzékenységbeli változás. Az NMDA-receptoron ható APV (D-2-amino-5-foszfono-valeriánsav) esetében - habár gátolta a szinaptikus ingerületátvitelt minden vizsgált területen - nem tapasztaltunk eltérést a hatékonyságában a különböző kérgi struktúrákból származó eredmények összevetésekor. Az NMDA-receptorokat esetlegesen érintő funkcionális változások alaposabb tanulmányozása végett vizsgáltuk a hosszútávú szinaptikus hatékonyságnövekedés (LTP; long-term potentiation) kiválthatóságát is. Akárcsak az APV vizsgálatoknál, az LTP kiválthatósága esetében sem volt az 4-AP előkezelésnek kimutatható hatása egyik vizsgált területen sem. Az idegsejtmembrán ligand vezérelt ioncsatornákon keresztüli kalcium-permeabilitására utaló kobaltfelvételi vizsgálatok alapján a szomatoszenzoros kéreg esetében a 2/3. és 5. rétegekben, míg az entorhinális kéregben a 1-3. rétegek esetében kimutatható kalcium-áteresztőképesség csökkenést tapasztaltunk. A hippocampus esetében a CA1 és DG régiók fokozott kalcium-áteresztőképességet mutattak. Az általunk alkalmazott módszer specifikus a nem-NMDA receptorokra, emiatt kijelenthetjük, hogy a tapasztalt változások az AMPA- és KAIN-receptorokat érintették.

Az akut görcstevékenység fenntartásában érintett mikrohálózatok azonosítása

Szeletpreparátumban váltottunk ki rohamszerű eseményeket 20 μ M 4-AP segítségével és 16 csatornás fémelektroddal vezettük el a spontán kialakuló epileptikus aktivitást. A görcskeltővel végzett kezelés közben folyamatosan rögzítettük a szelet optikai tulajdonságainak megváltozásait is.

A görcstevékenység következtében a szeletpreparátum fénytörési, fényvisszaverési tulajdonságai jelentősen megváltoztak. A belső optikai jelek intenzitása legerőteljesebben az elsődleges szomatoszenzoros kéreg motoros kéreggel határos részén, a másodlagos szomatoszenzoros kéregben, hippocampusz CA1 régióban, a gyrus dentatusban és a szubikulumban növekedett. A neokortikális területekről elvezetett spontán görcskiszülések áramsűrűség elemzése a 2/3. rétegben mutatott ki nagyobb szinaptikus áramokat, melyek intenzitása összhangban volt az optikai mérések eredményeivel. Összefoglalva az agyszövet saját optikai tulajdonságainak megváltozása és a CSD elemzés egybehangzóan a szupragranuláris rétegek erőteljesebb szinkronizációs készségét mutatta ki a 4-aminopiridin indukálta akut epilepsziamodelben.

Az akut 4-AP indukált görcstevékenység farmakológiai befolyásolhatósága

A farmakológiai vizsgálataink eredménye szerint az 50 μM koncentrációban alkalmazott lamotrigin hatékonyan gátolta az extracelluláris elvezetéssel mért kiváltott mezőpotenciál változások (fEPSP) korai komponensét, mind a kontroll, mind a 4-AP kezelt szeletekben, míg a késői komponensét csak a 4-AP kezelt szeletekben csökkentette le. A 1,5 μM memantin (NMDA antagonist) hatékonyan gátolta a fEPSP korai komponensét a kontroll szeletekben, míg a késői komponensre inkább a 4-AP érzékenyített szeletekben volt hatással.

KÖVETKEZTETÉSEK

A 4-AP kísérleti modell

A feszültségfüggő K^+ csatorna blokkoló 4-AP-t széles körben alkalmazzák akut görcstevékenység kialakítására mind *in vivo*, mind *in vitro* modellekben (Fragoso-Veloz és mtsai, 1990). Előnye, hogy amint kiürül a szervezetből – vagy *in vitro* kísérletek esetén kimosódik a preparátumból – a túlserkentettségi állapot megszűnik. Mivel a 4-AP által indukált, mérsékelt görcstevékenység hosszútávon sem vált ki epileptikus állapotot, kiválóan alkalmas a rohamtevékenység közvetlen idegsejthálózatokra gyakorolt hatásának vizsgálatára anélkül, hogy jelentős neurodegeneratív folyamatokkal kellene számolnunk. Kísérleteinkben emiatt esett a választás ezen görcskeltőre az aktivációs vizsgálatokban.

Az unilaterális entorhinális kéregirtás hatása

Az entorhinális kéregirtás rohamrezisztencia-fokozó hatására magyarázat lehet a kéregterület görcsiniciációban játszott szerepe. Patkány agyszeletben végzett vizsgálatok szerint 4-AP hatására hippokampális eredetű interiktális aktivitás alakul ki, ami gátolja a perirhinális és entorhinális kérgi iktális tevékenység megjelenését. A parahippokampális területek szeparálása után az entorhinális és perirhinális kéregterületeken továbbra is detektálhatók iktális jelenségek (Barbarosie és Avoli, 1997). Az entorhinális kéreg diszinhibíciója szintén iktális rohamok kialakulásához vezet (de Curtis és Pare, 2004). Az entorhinális kérgi túlaktiváció könnyen lép be a triszinaptikus hurokba, majd a hippokampuszból felerősítve érkezik vissza a kéregbe. Eltávolítása emiatt jelentős mértékben csökkentheti a görcsérzékenységet, amivel összhangban vannak a mi vizsgálati eredményeink.

A krónikus 4-AP kezelés hatására bekövetkező változások elemzése

Együttműködő partnereink a Szegedi Tudományegyetem Anatómiai Intézetében kimutatták a glutamát receptorok ismétlődő gyenge konvulziók hatására bekövetkező alegység-összetétel megváltozását immunhisztoblot metodikával. Saját elektrofiziológiai adatainkat ezen kísérleti eredményekkel vetettük össze annak érdekében, hogy pontosabban meghatározhassuk az általunk tapasztalt funkcionális változások esetleges háttérmechanizmusait.

Az idegrendszer legfőbb sajátága, hogy általa a szervezet az aktuális körülményekhez megfelelően alkalmazkodni tud. Az alkalmazkodás az idegrendszer esetében természetesen az ingerületátviteli folyamatok, idegi hálózati aktivitások módosulását jelenti, ami nem mehet végbe receptorális, vagy morfológiai változások nélkül. A szinapszisokban jelen lévő receptorok mennyisége, alegység-összetétele, foszforiláltsági állapota meghatározza az ingerületátvitel hatékonyságát a posztzinaptikus sejten.

Az ismételt 4-AP kezelésem átesett patkányok agyából készített túlélő agyszelet preparátumokon végzett vizsgálatok szerint az AMPA-receptorok által közvetített ingerületi folyamatok erősödtek meg, míg az NMDA-receptorok esetében nem történt jelentős változás.

Az epileptikus folyamatokban eddig főleg az NMDA-receptorok érintettségét mutatták ki, a túlaktivációval járó állapot fenntartásában ennek a receptornak tulajdonítanak nagy jelentőséget. Mivel vizsgálatainkban az APV nem mutatott eltérő hatékonyságot, feltételezhető, hogy nem történt jelentős módosulás az NMDA-receptorok által közvetített folyamatokban. Ezt alátámasztja az a kísérleti eredmény is, miszerint az LTP kiválthatósága sem változott. A hosszútávú szinaptikus hatékonyságnövekedésben az NMDA receptorok

kiemelten fontos szerepet töltenek be, a gyakran ismétlődő depolarizáció hatására tartósan kinyílnak, ami az intracelluláris kalcium koncentráció megemelkedését, és ezáltal a szinapszis megerősödését lehetővé tevő folyamatok beindulását eredményezi. A hisztoblot mérések kimutatták az NR2A alegység fokozott expresszióját, míg a többi NMDA-receptor alegység esetében nem tapasztaltunk jelentős változást. Felnőtt patkányok idegrendszerében epileptikus inzultusokra az NR2A alegység expresszió csökkenése figyelhető meg (Silva és mtsai, 2005; Zhu és mtsai, 2004), ami összhangban van a mi eredményeinkkel. A görcskeltővel való kezelés közben a rohamok újbóli kiváltásához fokozatosan emelni kellett a dózist, tehát tolerancia alakult ki. A jelenség receptorális magyarázata az lehet, hogy az NR2A alegység kisebb ionáram létrehozására képes, és inaktivációs időállandója is kisebb a többi a NR2 alegységénél (Cull-Candy és mtsai, 2001).

Elektrofiziológiai vizsgálataink szerint a szomatoszenzoros kéregben nem változott, viszont a limbikus kéregben megnövekedett az AMPA-receptorok által közvetített ingerületátvitel mértéke, és ezzel összhangban a nem-NMDA-receptorok kalcium permeabilitása is megváltozott. A kobalt felvétel vizsgálatok lecsökkent kalcium áteresztőképességet mutattak a szomatoszenzoros és entorhinális kérgi területeken, míg a hippokampusz CA1 régióban és a gyrus dentatusban növekedés történt. Az AMPA-receptorok kalcium permeabilitása a GluR2 alegység kifejeződésének függvénye. Az editált GluR2 alegység jelenléte a kalcium ionok számára átjárhatatlanná teszi a receptort (Bigge, 1999). A kainát-receptorok minden esetben kismértékben átjárhatók a kalcium ionok számára. A neurodegenerációt kiváltó inzultusok általában a GluR2 receptorok kifejeződésének nagyfokú csökkenésével járnak, ami az intracelluláris kalcium koncentráció megnövekedése révén apoptotikus folyamatok beindulásához vezet (Pellegrini-Giampietro és mtsai, 1997). A hisztoblot méréseink szerint a limbikus rendszer vizsgált területein némileg lecsökkent a GluR2 AMPA-receptor alegységek expressziója, ami magyarázata lehet a hippokampuszban tapasztalt kalcium permeabilitás növekedésnek. Az entorhinális kéregben tapasztalt kobalt felvétel csökkenés a GluR2 expresszió downregulációja ellenére bekövetkezett, aminek feltételezhető oka, hogy a KA-2 receptorok mennyisége is csökkenést mutatott. Mivel az elektrofiziológiai vizsgálataink hasonló eredményt hoztak a limbikus kérgi területeken, feltételezhető, hogy az AMPA-receptorok alegységösszetételének azonos módon való megváltozása áll a funkcionális változások háttérében. A szomatoszenzoros kéregben nem tapasztaltunk jelentős módosulást az ingerületátvitelben, ami feltételezhetően a GluR2 alegység kifejeződés megváltozásának hiányára vezethető vissza. A kobalt felvétel vizsgálatok viszont lecsökkent kalcium áteresztőképességet mutattak ki ebben a kérgi

struktúrában. A háttérben valószínűleg az AMPA-receptor alegységek általános expressziócsökkenése és a KA-2 alegységek kisfokú – nem szignifikáns – downregulációja állhat. Mivel a kezelt állatokban rohamrezisztencia alakult ki, feltételezhető, hogy az agy egyéb részein is a szomatoszenzoros kéregben tapasztaltakhoz hasonló változások következtek be.

Az akut görcstevékenység kialakulásában, fenntartásában érintett mikrohálózatok azonosítása

A belső optikai jelek mérésén alapuló módszerünk és az áramsűrűség meghatározás egyöntetűen a szupragranuláris rétegek erőteljesebb aktivációját mutatta ki mind az elsődleges, mind a másodlagos szomatoszenzoros kéregben. A legtöbb, rágsálókból származó epileptikus aktivitást vizsgáló kísérleti eredmény az 5. rétegben bekövetkező görcsindukciót ír le, amiért az itt lévő IB piramidális sejteket teszik felelőssé (Chagnac-Amitai és Connors, 1989). A szupragranuláris rétegek aktiválódásának lehetséges magyarázata lehet, hogy a 2/3. réteg piramisisejtjei túlélő agyszeletben nagyobb mértékben aktiválódnak, mivel egyes feltételezések szerint a preparálás során az érzékenyebbnek vélt gátló interneuronok nagyobb mértékben degenerálódnak, mint a serkentő idegsejtek. Lehetséges azonban, hogy a gátló interneuronok sértetlensége esetén is kialakulhat a spontán epileptikus aktivitás 2/3. rétegbeli görcsfókusszal, amit alátámaszt, hogy humán epileptikus szövet in vitro vizsgálatakor (Köhling és mtsai, 1999) is hasonló mintázat detektálható.

A 4-AP akut hatásának farmakológiai befolyásolhatósága

A két általunk alkalmazott antiepileptikum eltérő hatásmechanizmussal rendelkezik, amiből adódik a feltételezés, hogy az általuk kialakított antikonvulzív hatás is különbözhet. Egyik vegyület sem lép interakcióba a feszültségfüggő kálium csatornákkal, így nincs közvetlen interakció a görcskeltőként alkalmazott 4-AP-nel.

A lamotrigin feszültségfüggő nátrium csatorna blokkolóként csökkenti az idegsejtek ingerlékenységét ezáltal gátolva a rohamok kialakulását. Az általunk alkalmazott akut modellben nagyobb hatékonysággal gátolta a szinaptikus ingerületátvitelt a 4-AP jelenlétében ezért feltételezhető, hogy egyéb mechanizmusok is szerepet játszanak a rohamtevékenység gátlásában. Mivel a lamotrigin nem fejt ki közvetlen hatást a glutamáterg receptorrendszerre, a kísérleteink során megfigyelt terápiás dózis következtében kialakuló erőteljes gátló hatás feltételezhetően a kalcium csatornák gátlása révén lecsökkenő preszinaptikus transzmitter felszabadulás miatt jelenik meg. Ezt a feltételezést támasztja alá, hogy patkány amigdalában a

terápiás dózistartományban csökkenti a GABA-erg ingerületátvitelt is, a hatás itt is feltételezhetően a feszültségfüggő Ca^{2+} csatornák közvetítésével alakul ki (Braga és mtsai, 2002).

A memantint nem-kompetitív NMDA-receptor antagonistaként tartja számon a szakirodalom, de számos egyéb transzmitterrendszeren is hatást fejt ki (Parsons és mtsai, 1999), az alkalmazott koncentráció függvényében. Mivel a fEPSP késői komponensének kialakulása jellemzően az NMDA-receptorok aktiválódását jelzi, egy antagonisták alkalmazásakor leginkább ezen összetevő amplitúdójának csökkenésére számíthatunk. A memantin azonban kizárólag a 4-AP kezelt szeletek esetében csökkentette le ezt a komponenst, a kontroll szeletekben nem mutatott gátló hatást. Ismert, hogy a memantin akkor képes hatékonyan lecsökkenteni az NMDA-receptorok aktivitását, amikor a glutamát extracelluláris koncentrációja tartósan magas (Chen és Lipton, 1997), akárcsak a 4-AP-nel kezelt szeletek esetében. Ezen feltételezést alátámasztja, hogy a gátló hatás az ingerlési feszültségtől függetlenül közel állandó szintű volt, tehát a preszinaptikus transzmitter felszabadulás nem befolyásolja az antagonisták működését.

FELHASZNÁLT IRODALOM

1. Barbarosie, M. and Avoli, M., (1997) CA3-driven hippocampal-entorhinal loop controls rather than sustains in vitro limbic seizures, *J. Neurosci.*, 17, 9308-9314.
2. Bigge, C.F., (1999) Ionotropic glutamate receptors, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 3, 441-447.
3. Braga, M.F., Aroniadou-Anderjaska, V., Post, R.M., Li, H., (2002) Lamotrigine reduces spontaneous and evoked GABA_A receptor-mediated synaptic transmission in the basolateral amygdala: implications for its effects in seizure and affective disorders, *Neuropharmacology*, 42, 522-529.
4. Chagnac-Amitai, Y. and Connors, B.W., (1989) Horizontal spread of synchronized activity in neocortex and its control by GABA-mediated inhibition, *J. Neurophysiol.*, 61, 747-758.
5. Chen, H.S. and Lipton, S.A., (1997) Mechanism of memantine block of NMDA-activated channels in rat retinal ganglion cells: uncompetitive antagonism, *J. Physiol*, 499 (Pt 1), 27-46.
6. Cull-Candy, S., Brickley, S., Farrant, M., (2001) NMDA receptor subunits: diversity, development and disease, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 11, 327-335.
7. de Curtis, M. and Pare, D., (2004) The rhinal cortices: a wall of inhibition between the neocortex and the hippocampus, *Prog. Neurobiol.*, 74, 101-110.
8. Fragoso-Veloz, J., Massieu, L., Alvarado, R., Tapia, R., (1990) Seizures and wet-dog shakes induced by 4-aminopyridine, and their potentiation by nifedipine, *Eur. J. Pharmacol.*, 178, 275-284.
9. Kohling, R., Qu, M., Zilles, K., Speckmann, E.J., (1999) Current-source-density profiles associated with sharp waves in human epileptic neocortical tissue, *Neuroscience*, 94, 1039-1050.
10. Parsons, C.G., Danysz, W., Quack, G., (1999) Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist--a review of preclinical data, *Neuropharmacology*, 38, 735-767.
11. Pellegrini-Giampietro, D.E., Gorter, J.A., Bennett, M.V., Zukin, R.S., (1997) The GluR2 (GluR-B) hypothesis: Ca²⁺-permeable AMPA receptors in neurological disorders, *Trends Neurosci.*, 20, 464-470.
12. Silva, A.V., Regondi, M.C., Cipelletti, B., Frassoni, C., Cavalheiro, E.A., Spreafico, R., (2005) Neocortical and hippocampal changes after multiple pilocarpine-induced status epilepticus in rats, *Epilepsia*, 46, 636-642.
13. Zhu, L.J., Chen, Z., Zhang, L.S., Xu, S.J., Xu, A.J., Luo, J.H., (2004) Spatiotemporal changes of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit levels in rats with pentylenetetrazole-induced seizures, *Neurosci. Lett.*, 356, 53-56.

A témával kapcsolatban megjelent teljes közlemények

1. Borbely, S., Halasy, K., Somogyvari, Z., Detari, L., Vilagi, I., (2006) Laminar analysis of initiation and spread of epileptiform discharges in three in vitro models, *Brain Res. Bull.*, 69, 161-167. IF: 1.94
2. Borbely, S., Dobo, E., Czege, D., Molnar, E., Bakos, M., Szucs, B., Vincze, A., Vilagi, I., Mihaly, A., (2009) Modification of ionotropic glutamate receptor-mediated processes in the rat hippocampus following repeated, brief seizures, *Neuroscience*, 159, 358-368. IF: 3.35
3. Kopniczky, Z., Dobo, E., Borbely, S., Vilagi, I., Detari, L., Krisztin-Peva, B., Bagosi, A., Molnar, E., Mihaly, A., (2005) Lateral entorhinal cortex lesions rearrange afferents, glutamate receptors, increase seizure latency and suppress seizure-induced c-fos expression in the hippocampus of adult rat, *J. Neurochem.*, 95, 111-124. IF: 4.45
4. Mihaly, A., Borbely, S., Vilagi, I., Detari, L., Weiczner, R., Zador, Z., Krisztin-Peva, B., Bagosi, A., Kopniczky, Z., Zador, E., (2005) Neocortical c-fos mRNA transcription in repeated, brief, acute seizures: is c-fos a coincidence detector?, *Int. J. Mol. Med.*, 15, 481-486. IF: 1.85
5. Vilagi, I., Dobo, E., Borbely, S., Czege, D., Molnar, E., Mihaly, A., (2009) Repeated 4-aminopyridine induced seizures diminish the efficacy of glutamatergic transmission in the neocortex, *Exp. Neurol.* (Epub nyomtatás előtt), IF: 3.98

A témával kapcsolatban megjelent konferencia prezentációk

1. Borbely S., Halasy K., Somogyvári Z., Számadó Cs., Világi I. (2003) Study on initiation and spreading of epileptiform activity by electrophysiological and immunocytochemical methods. *Clinical Neuroscience Supplement* 56 (Suppl. 2): 14
2. Borbely S., Tarnawa I., Világi I. (2005) Study on the effect of lamotrigine in different in vitro seizure models. *Clinical Neuroscience Supplement* 58 (Suppl. 1): 18
3. Weiczner R., Borbely S., Világi I., Détári L., Zádor Zs., Krisztin-Péva B., Bagosi A., Kopniczky Zs., Zádor E., Mihály A., (2005) Neocortical c-fos mRNA transcription in repeated, brief, acute seizures: Is c-fos a coincidence detector? *Clinical Neuroscience Supplement* 58 (Suppl. 1): 105
4. Kopniczky Z., Dobó E., Krisztin-Péva B., Borbely S., Világi I., Détári L., Molnár E., Bagosi A., Mihály A. (2005) Entorhinal lesions rearrange afferents, glutamate receptors, increase seizure latency and suppress seizure-induced c-fos expression in the hippocampus of adult rat. *Clinical Neuroscience Supplement* 58 (Suppl. 1): 53
5. Borbely S., Lojkova D., Mares P., Világi I. (2006) Comparative analysis of two antiepileptic drugs in different animal models. *Epilepsia*, 47(S3) p80-81, 2006
6. Borbely S., Világi I., (2006) Optical recording of seizure activity in neocortical slices. *Clinical Neuroscience Supplement* 59 (Suppl. 1): 13
7. Czégé, D., Borbely, S., Dobó, E., Mihály, A., Világi I. (2007) Study on the changes of glutamatergic receptor system in 4-aminopyridine induced epilepsy model. *Clinical Neuroscience Supplement* 60 (Suppl. 1):13
8. Borbely, S., Dobó E., Czégé D., Mihály A., Világi, I. (2008) Adaptation of glutamatergic transmission following repeated 4-aminopyridine treatment. A hippocampal slice study *Clinical Neuroscience Supplement* 61 (in press)
9. Czégé D., Dobó E., Borbely, S., Mihály A., Világi, I. (2008) Repeated mild seizures reduce non-NMDA receptor activity in rat somatosensory cortex *Clinical Neuroscience Supplement* 61 (in press)
10. Borbely S., Dobó E., Czégé D., Szucs B., Vincze A., Mihály A. & Világi I. (2008) Alteration in hippocampal and cortical glutamatergic transmission, following repeated 4-aminopyridine treatment in rat. *FENS Abstr.* vol 4, A050.3, 2008
11. Borbely S., Dobó E., Czégé D., Mihály A., Világi, I. (2009) Convulsion induced modification of glutamatergic receptor system in rat entorhinal cortex. *Clinical Neuroscience Supplement* 62 (in press)
12. Világi I., Borbely S., Körössy Cs., Somogyvári Z. (2009) Cortical region and layer specific activation during epileptiform seizure. *Epilepsia* (in press)

A szerző egyéb cikkei

1. Zielinska E., Kocki T., Saran T., Borbely S., Kuc D., Világi I., Urbanska E., Turski W. A., (2005) Effect of pesticides on kynurenic acid production in rat brain slices. *Ann. Agric. Environ. Med.* 12: 177–179, IF: 1.07
2. Világi I., Kiss D.S., Farkas A., Borbely S., Tárnok K., Halasy K., Bánóczy Z., Hudecz F. and Friedrich P. (2008) Synthetic calpain activator boosts neuronal excitability without extra Ca²⁺. *Molecular and Cellular Neurosci.* 38:629-636 IF: 3.99