

Teil 1 // Audi-
cephalogr. and
in the scalp of
// In Durian —
more: Williams
ork: Grune and
Unterschiedliche
Halle, 1982.—
evidence on the
rocochleogram-
9—138.
nerve // Acta
ntem auditory
ysiol.— 1975.—
stic reflex thre-
cy // J. Acoust.

гупила 25.06.86

ага широко
(kindling),
дущих эпи-
ния постоян-
а последнее
изиологичес-
в условиях

ванный ме-
льный гип-
буждимость
отличие от
ые электри-
нений ЭЭГ.
альных свя-
двигов при

ктуры коры и
и под нембу-
и Ajmone-Mag-
вой проволоки
ной кости, ин-
ю ЭЭГ-эффек-

1988, т. 34, № 1

тов проводили 16-канальным венгерским электроэнцефалографом. Отведение монополярное, постоянная времени — 0,3 с. Электрические раздражения наносили через биполярные электроды прямоугольными импульсами длительностью 0,2 мс, частотой 30—60 имп/с, напряжением 1—3 В. Дорсальный гиппокамп раздражали в течение 5 с ежедневно 3—4 раза, с интервалами 5—10 мин. На записях ЭЭГ, полученных при большой скорости движения бумаги (60 мм/с), измеряли амплитуду биоэлектрических колебаний (30 измерений в секунду) в течение 5 с. Данные вводили в ЭВМ «Найри К» по методу спектрального преобразования Фурье для автокорреляционной функции, полученной при анализе исходной информации. Строили спектрограммы ЭЭГ-активности гиппокампа и коры на разных этапах «раскачки». Условные пищедобывательные реакции вырабатывали в экранированной кабине с двумя кормушками. Условными сигналами служили тон 200 Гц и звон колокольчика. По окончании опытов животных умерщвляли эфиром и через вживленные электроды пропускали постоянный ток. Местонахождение кончиков глубинных электродов проверяли на срезах после фиксации мозга в 10 %-ном растворе формалина.

Результаты

В ответ на слабую электрическую стимуляцию дорсального гиппокампа в ЭКоГ кошки возникали изменения двух видов. В одном случае в результате раздражения увеличивалась амплитуда фоновой медленноволновой электрической активности без выделения одного какого-либо частотного диапазона, а в другом — изменялся характер фоновой ЭЭГ — появлялись и преобладали альфа-волны.

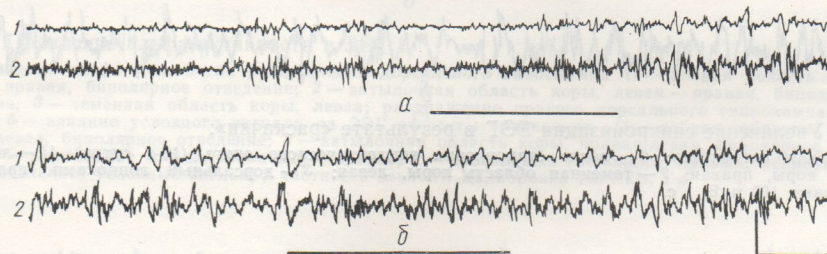


Рис. 1. Влияние электрического раздражителя дорсального гиппокампа на ЭЭГ коры головного мозга:

а — эффекты электрического раздражения дорсального гиппокампа до «раскачки»; б — во время «раскачки» (1 — лобная область коры, правая; 2 — теменная область коры, левая). Отметка раздражения правого дорсального гиппокампа: а — 1 В, 60 Гц; б — 2 В, 60 Гц. Калибровка: 100 мкВ, 1 с.

Рассмотрим эти случаи в отдельности.

На рис. 1, а показано, что в начале «раскачки» после прекращения раздражения дорсального гиппокампа в регистрируемых корковых структурах реакция десинхронизации переходит в нерегулярную медленную активность. Подобные изменения ЭЭГ в первые дни «раскачки» наблюдались только при раздражении гиппокампа. В последующие дни эти изменения регистрировались в фоновой электрической активности еще до нанесения раздражения. Дальнейшие раздражения только усиливали уже существующий фон — медленную нерегулярную активность. На рис. 1, б представлены электрические эффекты тех же структур, что и на рис. 1, а, на 8-е сутки после начала «раскачки» дорсального гиппокампа. В фоновой электрической активности еще до нанесения электрического раздражения доминируют высокоамплитудные медленные волны нерегулярного характера. Во время стимуляции гиппокампа амплитуда медленных волн несколько снижается и они учащаются. После прекращения раздражения медленноволновая активность в коре усиливается, увеличивается синхронизация, появляются одиночные «быстрые» разряды.

Дальнейшая стимуляция гиппокампа еще больше усиливает эти эффекты, в результате чего одиночные и групповые «спайковые» разряды эпилептического характера учащаются. Через 2—3 нед после начала «раскачки» фоновая ЭЭГ резко отличается от исходной. На

рис. 2, а видно, что вначале быстрые разряды наблюдаются только в гиппокампе, но впоследствии (рис. 2, б) они регистрируются и в коре, и в гиппокампе. В это время синхронизированная медленная активность носит отчетливо эпилептиформный характер, сильно возрастает амплитуда, «заостряются» волны, группами возникают судорожные разряды.

Поведенческие реакции подопытного животного подчеркивают патологический характер наблюдаемых ЭЭГ-изменений: во время мед-

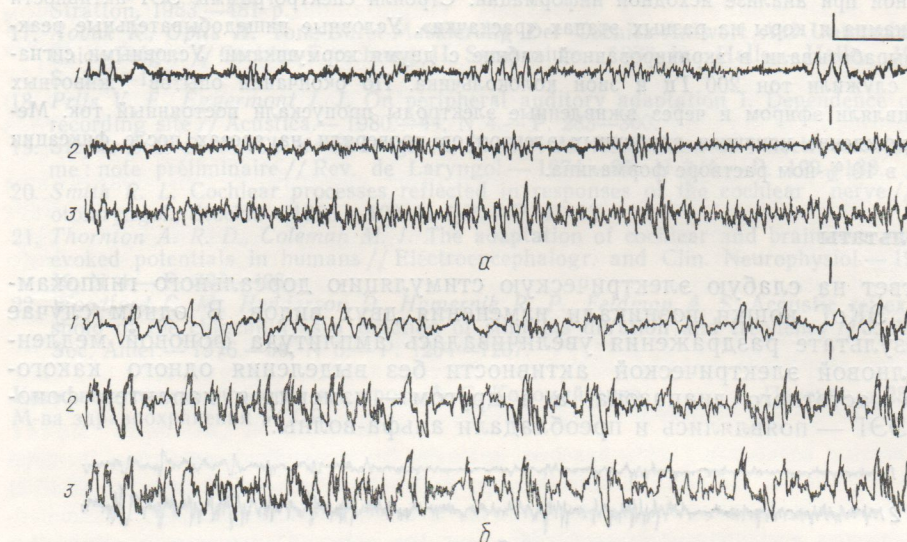


Рис. 2. Увеличение синхронизации ЭЭГ в результате «раскачки»:

а — фоновая активность; б — после становления эпилептического очага (10-е сутки) (1 — лобная область коры, правая; 2 — теменная область коры, левая; 3 — дорсальный гиппокамп, правый). Калибровка: 100 мкВ, 1 с.

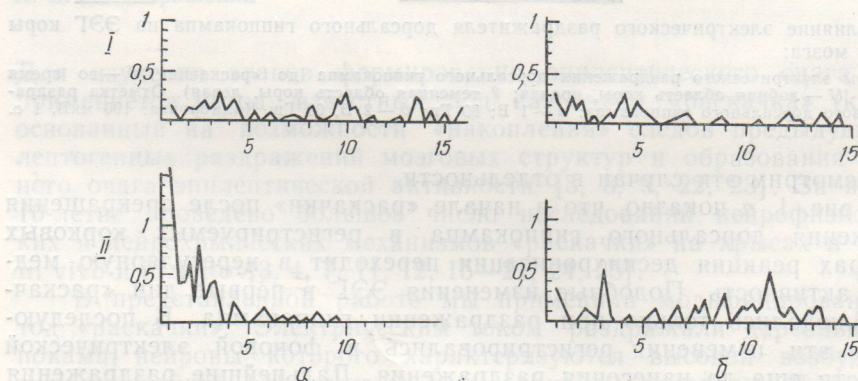


Рис. 3. Спектральный анализ ЭЭГ лобной области коры:

I (а и б) — до начала «раскачки»; II (а и б) — после «раскачки». По оси абсцисс — частота биоэлектрических ритмов, по оси ординат — мощность спектров в относительных единицах. Объяснения в тексте.

ленной электрической активности коры головного мозга животные активно бодрствуют, хотя в норме подобная ЭЭГ коррелирует с дремотным состоянием. При «раскачке» наблюдаются противоположные явления: усиливаются ориентировочные реакции, двигательная активность, животные становятся беспокойными и даже агрессивными. Могут возникать клонические сокращения лап.

Спектральный анализ наблюдаемых ЭЭГ-изменений в лобной области коры показан на рис. 3, а I и II. Видно, что сдвиг ЭЭГ-частот после «раскачки» происходит в сторону замедления, преобладают

частоты 1—4 тате каждой доми головного мо ЭЭГ-измени

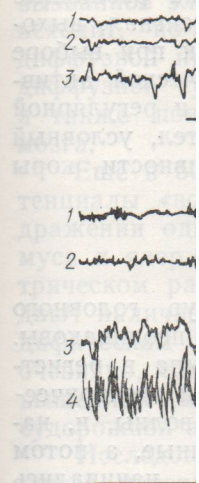


Рис. 4. Появление

а — появление альфа-волн; б — появление бета-волн; в — появление гамма-волн; г — появление дельта-волн; 1 — лобная область коры, правая; 2 — теменная область коры, левая; 3 — дорсальный гиппокамп, правый; 4 — медиальное височное поле, правое.

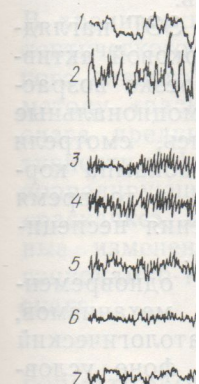


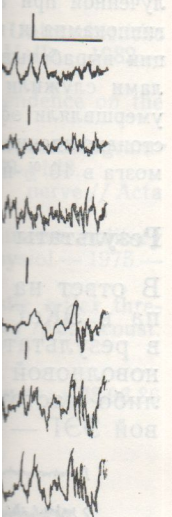
Рис. 5. Генерализация

1 — медиальное височное поле, правое; 2 — лобная область коры, правая; 3 — теменная область коры, левая; 4 — дорсальный гиппокамп, правый; 5 — лобная область коры, левая; 6 — теменная область коры, правая; 7 — дорсальный гиппокамп, левый.

показывает, что мощность альфа-ритма в лобной области коры, распространяется только после и регистриру

ются только
руются и в
медленная
ильно воз-
икают судо-

рывают па-
время мед-



ки) (1 — лобная
кампа, правый).

15

15

— частота био-
ах. Объяснения

животные
ует с дре-
оположные
ная актив-
ессивными.

в лобной
ЭЭГ-частот
еобладают

8, т. 34, № 1

частоты $1-4 \text{ с}^{-1}$. Другой вид ЭЭГ-изменений, наступающих в результате каждодневной стимуляции дорсального гиппокампа, характеризуется доминированием альфа-волн в передних отделах коры головного мозга (рис. 4, а). Спектральный анализ соответствующих ЭЭГ-изменений, зарегистрированных в коре головного мозга кошки,

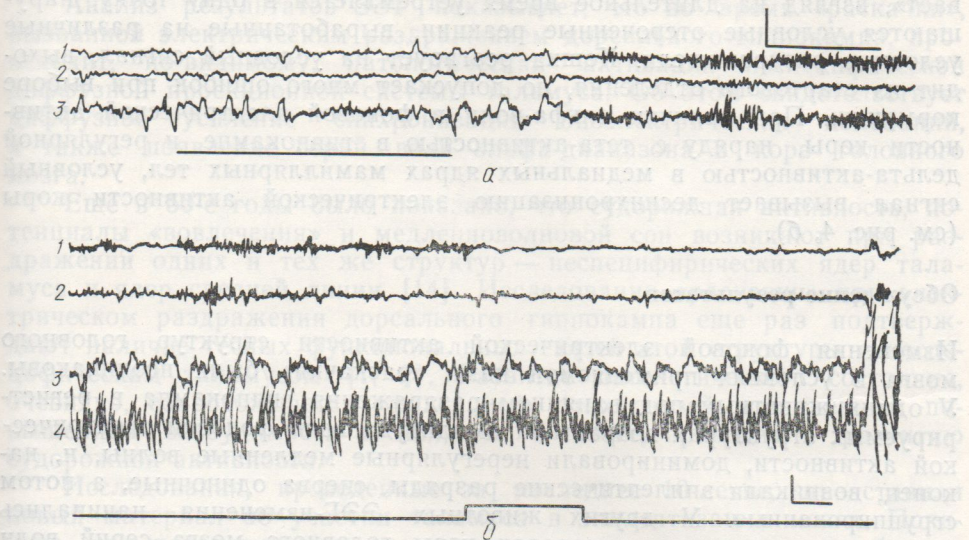


Рис. 4. Появление альфа-активности в ЭЭГ:

а — появление альфа-волн после раздражения дорсального гиппокампа (1 — лобная область коры, левая — правая, биполярное отведение; 2 — затылочная область коры, левая — правая, биполярное отведение; 3 — теменная область коры, левая; раздражение правого дорсального гиппокампа 2 В, 60 Гц); б — влияние условного сигнала на ЭЭГ эффекты «раскачки» (1 — лобная область коры, правая-левая, биполярное отведение; 2 — затылочная область коры, правая-левая, биполярное отведение; 3 — медиальное мамиллярное ядро, правое; 4 — дорсальный гиппокамп, правый; непрерывная линия обозначает условный сигнал, в частности звонок). Калибровка 100 мкВ, 1 с.

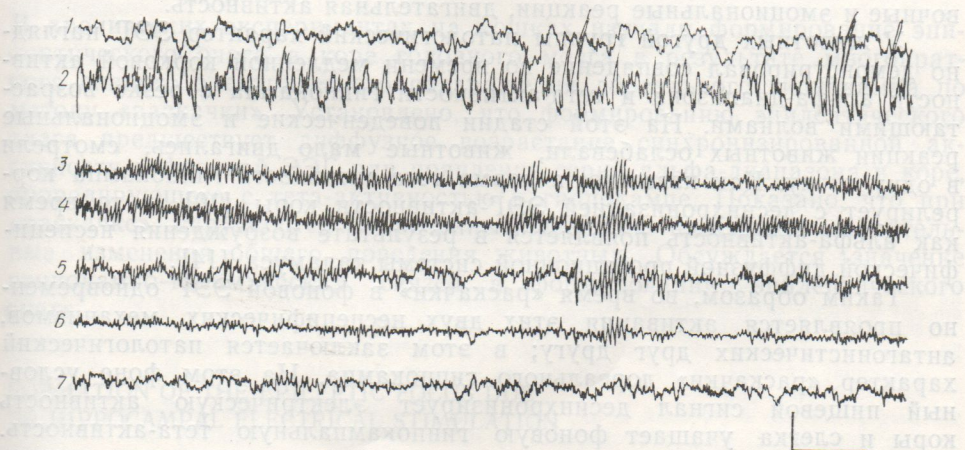


Рис. 5. Генерализация альфа-волн во время «раскачки»:

1 — медиальное мамиллярное ядро, правое; 2 — дорсальный гиппокамп, правый; 3, 4 — лобные области коры, правая и левая; 5, 6 — теменные области коры, правая и левая; 7 — затылочная область коры, правая. Калибровка: 50 мкВ, 1 с. Объяснения в тексте.

показывает, что в лобной области коры после «раскачки» усиливается мощность спектра альфа-диапазона $9-12 \text{ с}^{-1}$ (см. рис. 3, б, I и II). Серии альфа-волн в начале опытов возникают в лобной области коры, распространяются на теменную область, а впоследствии принимают генерализованный характер. Сначала эти волны возникают только после нанесения раздражения, но потом они стабилизируются и регистрируются в фоновой электрической активности коры постоянно.

но (рис. 5). Одновременно с альфа-волнами в коре регистрируется усиленная тета-активность, в гиппокампе, временами переходящая в высокоамплитудные «всплески», что указывает на повышение возбудимости дорсального гиппокампа. В это время животное бодрствует, но двигательная активность уменьшается, животное как бы «застывает», взгляд на длительное время устремляется в одну точку, нарушаются условные отсроченные реакции, выработанные на различные условные раздражители. Кошка реагирует на условный сигнал, выходит из стартового отделения, но допускает много ошибок при выборе кормушки. При наличии альфа-волн в фоновой электрической активности коры, наряду с тета-активностью в гиппокампе и регулярной дельта-активностью в медиальных ядрах мамиллярных тел, условный сигнал вызывает десинхронизацию электрической активности коры (см. рис. 4, б).

Обсуждение результатов

Изменения фоновой электрической активности структур головного мозга в условиях применяемой нами «раскачки» были неодинаковы. У одних животных под влиянием раздражения гиппокампа в регистрируемых структурах возрастала амплитуда волн фоновой электрической активности, доминировали нерегулярные медленные волны, и, наконец, возникали эпилептические разряды, сперва одиночные, а потом сгруппированные. У других животных ЭЭГ-изменения начинались с появления в передних отделах коры головного мозга серий волн альфа-диапазона, принимавшие форму «веретен». В начале альфа-волны появлялись в лобных областях коры головного мозга, а затем в теменных областях.

У животных первой группы наблюдалась резкая диссоциация поведенческих ЭЭГ-реакций: усиливались поведенческие реакции во время снопоподобных ЭЭГ изменений, на фоне медленноволновой электрической активности. Животные были активны: усиливались ориентировочные и эмоциональные реакции, двигательная активность.

У животных второй группы патологический характер ЭЭГ наглядно демонстрировал совпадение во времени медленной корковой активности альфа-диапазона и тета-активности гиппокампа с резко возрастающими волнами. На этой стадии поведенческие и эмоциональные реакции животных ослабевали, животные мало двигались, смотрели в одну точку. Как известно, в норме тета-активность гиппокампа коррелирует с десинхронизацией ЭЭГ-активности коры [10], в то время как альфа-активность появляется в результате возбуждения неспецифической диффузной проекционной системы таламуса [14].

Таким образом, во время «раскачки» в фоновой ЭЭГ одновременно проявляется активация этих двух неспецифических механизмов, антагонистических друг другу; в этом заключается патологический характер «раскачки» дорсального гиппокампа. На этом фоне условный пищевой сигнал десинхронизирует электрическую активность коры и слегка учащает фоновую гиппокампальную тета-активность. Это показывает, что во время условного сигнала усиливается активирующее влияние РФ ствола мозга, в результате чего патологические альфа-волны в коре угнетаются. Поэтому имеется основание полагать, что эпилептический очаг устанавливается уже тогда, когда патологические изменения ЭЭГ стабилизируются в фоновой электрической активности головного мозга, хотя еще не наступили выраженные судорожные реакции.

В наших опытах патологические изменения мозга коррелировали с нарушением краткосрочной памяти — сильно увеличивалось число ошибок при выполнении условных отсроченных реакций. Дискриминация условных раздражителей и условные рефлексы не изменялись. Эти результаты совпадают с клиническими наблюдениями, показывающими, что электрическая активность структур головного мозга

должна пройти в эпилептические дендриты из метода «раскачки» картины разв

Анализ вызванной эпилепсии исходит, по диффузной п диффузное а также по мозга.

Еще в 5 тенциалы «в» раздражении од муса и ядер трическом ра дают наличие цифическим очевидно, со вышением в судорожной :

Исследов новый матер зано, что па эпилептизации кие — в акс Предполагаю мата и аспар

Выводы

В хроническ лептического ного слабого методу «раск очага предш тивности в ф коррелирующ «раскачке» н ные изменен гиппокампо-т очага.

FORMATION OF TO HIPPOCAM

L. I. Mestvirishv

Chronic experim brain cortex due The appearance background corti gular slow wav cortical alpha w animals were al The role of the leptogenic focus

I. S. Beritashvili Academy of Scie

Физиол. журн.

регистрируется
переходящая
вышение возбу-
ное бодрствует,
как бы «засты-
ну точку, нару-
на различные
сигнал, выхо-
бок при выборе
ической актив-
е и регулярной
тел, условный
тивности коры

структур головного
и неодинаковы.
ампа в регист-
вой электричес-
е волны, и, на-
очные, а потом
ия начинались
эга серий волн
начале альфа-
мозга, а затем

иссоциация по-
еакции во вре-
иновой электри-
ишь ориентиро-
сть.

р ЭЭГ нагляд-
торковой актив-
е резко возрас-
эмоциональные
лись, смотрели
иппокампа кор-
0], в то время
дения неспеци-
4].

ЭГ одновремен-
х механизмов,
патологический
м фоне услов-
ю активность
ета-активность.
ивается активи-
патологические
вание полагать,
огда патологи-
ктрической ак-
аженные судо-

коррелировали
ивалось число
i. Дискримина-
не изменялись.
иями, показы-
ловного мозга

а. 1988, т. 34, № 1

должна пройти несколько этапов трансформации, прежде чем перейти в эпилептическую активность, и только после этого появляются поведенческие изменения [6]. Таким образом, модифицированный нами метод «раскачки» создает модель, более приближенную к клинической картине развития эпилептического очага.

Анализ результатов ЭЭГ показывает, что во время «раскачки», вызванной электрическим раздражением дорсального гиппокампа, происходит, по-видимому, патологическая активация неспецифической диффузной проекционной системы таламуса. Об этом свидетельствует диффузное усиление синхронизации биоэлектрических колебаний, а также появление серий волн альфа-диапазона в коре головного мозга.

Еще в 50-е годы было показано, что судорожная активность, потенциалы «вовлечения» и медленноволновой сон возникают при раздражении одних и тех же структур — неспецифических ядер таламуса и ядер средней линии [14]. Исследования «раскачки» при электрическом раздражении дорсального гиппокампа еще раз подтверждают наличие тесных функциональных связей этой структуры с неспецифическим таламусом [1, 2]. Развитие патологического состояния, очевидно, сопровождается «фиксацией» этих связей, постепенным повышением возбудимости в них, что, в итоге, приводит к развитию судорожной активности.

Исследования, проведенные за последнее 10-летие, представили новый материал об участии таламуса в эпилептизации мозга. Показано, что патологические изменения возникают не только в фокусе эпилептизации, но и в некоторых таламических ядрах: пресинаптические — в аксонных терминалях и постсинаптические — в дендритах. Предполагают, что они обусловлены интенсивным выделением глутамата и аспартата в таламокорковых нервных кругах [3].

Выводы

В хронических экспериментах на кошках изучали формирование эпилептического очага в коре головного мозга в результате многократного слабого электрического раздражения дорсального гиппокампа по методу «раскачки». Установлено, что формированию эпилептического очага предшествует диффузное возрастание синхронизированной активности в фоновой ЭЭГ или появление серий альфа-диапазона в коре, коррелирующего с тета-активностью в гиппокампе. Показано, что при «раскачке» нарушаются отсроченные реакции, наступают значительные изменения общего поведения животных. Обсуждается значение гиппокампо-таламических связей в формировании эпилептического очага.

FORMATION OF THE EPILEPTIC FOCUS DUE TO HIPPOCAMPAL ELECTRICAL STIMULATION

L. I. Mestvirishvili

Chronic experiments on cats were concerned with formation of the epileptic focus in the brain cortex due to repetitive electrical stimulation of the dorsal hippocampus (kindling). The appearance of the epileptic focus was preceded by enhancement of the synchronized background cortical electrical activity: by an increase of the amount and intensity of irregular slow waves transformed into epileptiform discharges and by an appearance of cortical alpha waves correlating with hippocampal theta activity. In the first case the animals were alert, in the second case they manifested a decreased behavioural activity. The role of the nonspecific diffuse projectional thalamic system in formation of the epileptogenic focus is discussed.

I. S. Beritashvili Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Georgian SSR, Tbilisi

1. Квирквелия Л. П. Электрическая активность гиппокампа и поведение.— Тбилиси: Мецниереба, 1984.—129 с.
2. Квирквелия Л. П., Мествиришвили Л. И., Гурцкая Г. П. Электрическая активность симметричных областей гиппокампа // Физиол. журн. СССР.—1983.—69, № 12.— С. 1549—1556.
3. Collins R. C., Olney G. W. Focal cortical seizures cause distant thalamic lesions // Science.—1982.—218, N 4568.— P. 177—179.
4. Collingridge G. L., Kehly S. G., McLennan H. Effects of tolic acid on synaptic responses of rat hippocampal neurones in vitro // J. Physiol.—1983.—338.— P. 40.
5. Delgado G. M. K., Sevillano M. Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat // Electroencephalog. and Clin. Neurophysiol.—1961.—13, N 5.— P. 722—733.
6. Geiger L. R., Harner R. N. EEG patterns at the time of focal seizures onset // Arch. Neurol.—1978.—35, N 3.— P. 276—286.
7. Girgis M. Electrical versus cholinergic kindling // EEG and Clin. Neurophysiol.—1981.—51, N 4.— P. 417—425.
8. Goddard G. V. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity // Nature.—1967.—214, N 5092.— P. 1020—1021.
9. Goddard G. V., McIntyre D. C., Leech C. K. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation // Exp. Neurol.—1969.—25, N 3.— P. 295—330.
10. Green G. D., Arduini A. A. Hippocampal electrical activity in arousal // J. Neurophysiol.—1954.—17, N 6.— P. 533—557.
11. Heinemann U., Konnerth A., Lux H. D. Stimulation induced changes in extracellular free calcium in normal cortex and chronic alumina cream foci of cats // Brain. Res.—1981.—213, N 1.— P. 246—250.
12. Hong J. S., Wood P. L., Gillin Y. C. et al. Changes in hippocampal met-enkephalin content after recurrent motor seizures // Nature.—1980.—285.— P. 231—232.
13. Jasper H. H., Ajmone-Marsan C. A. A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat.— Ottawa: Nat. Res. Council of Canada, 1954.—154 p.
14. Jasper H. H. Unspecific thalamo-cortical relations // Neurophysiology.— Washington, 1960.— P. 1307—1321. (Handbook of physiology; S1. Vol. 2.)
15. Kehly J. S., Crunelli V., Assaf S. Y. The postsynaptic action of a variety of conventional and non-conventional putative neurotransmitters on hippocampal neurones // Transmitt. Interact. and Compartment. Proc. NATO Adv. Study Inst.— New York; London, 1982.— P. 617—639.
16. Lehmann A., Isacson H., Hamberger A. Effects of in vivo administration of kainic acid on the extracellular amino acid pool in the rabbit hippocampus // J. Neurochem.—1983.—40, N 5.— P. 1314—1320.
17. McIntyre D. C., Edson N. Effect of norepinephrine depletion on dorsal hippocampus kindling in rats // Exp. Neurol.—1982.—77, N 3.— P. 700—704.
18. McIntyre D. C., Nathanson D., Edson N. A new model of partial status epilepticus based on kindling // Brain. Res.—1982.—250, N 1.— P. 53—63.
19. McNamara J. O., Rigsbee L. C., Galloway M. T. Evidence that substantia nigra is crucial to neural network of kindled seizures // J. Pharmacol.—1983.—86, N 3/4.— P. 485—486.
20. Mody L., Miller S. J. Levels of hippocampal calcium and zinc following kindling induced epilepsy // J. Physiol. and Pharmacol.—1985.—63, N 2.— P. 159—161.
21. Roberts E. GABA receptor-related phenomena in seizures // Psychopharmacol. and Biochem. Neurotransmitter Receptors. Proc. Int. Conf., Tucson, Ariz.— New York, 1980.— P. 569—591.
22. Stach R., Sazarowa M. B., Kacz D. Kindled seizure from rabbit's amygdala // An electroencephalographic and behavioral study // Acta neurobiol. exp.—1978.—38, N 4.— P. 227—232.
23. Wada J. A., Sato M. Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats // J. Neurol.—1974.—24, N 6.— P. 565—574.
24. Yaari Y., Konnerth A., Heinemann U. Spontaneous epileptiform activity of CA₁ hippocampal neurons in low extracellular calcium solutions // Brain. Res.—1983.—51, N 1.— P. 153—156.
25. Zieglanberger W., French E. D., Liggins G. R., Bloom F. S. Opioid peptides may excite hippocampal pyramidal neurones by inhibiting adjacent inhibitory interneurons // Science.—1979.—205, N 4404.— P. 415—417.

Ин-т физиологии им. И. С. Бериташвили
АН ГССР, Тбилиси

Поступила 15.04.86

Ультраструктура аркуатного срединного при длительном

П. И. Дроздович

Бромкриптин, паратов, прим связанных с гипоталамуса модуляторные транспорт гип посредством атное ядро дофамина [15] ружной зоне наиболее вы бромкриптина изменении су дении этого ние бромкрип ности части НЗСВ накопл норадреналин В настоя структурных терминалах

Методика

Исследование в фирма «Sandoz» сутки в течение логический раст ной ткани из 0,2,5 %-ного глюк: растворе четыре цитратом свинца Размеры с НЗСВ определя проанализирован

Результаты и

Электронно-м нии бромкри ных клеток, числа. Они б ядра. Степен выражены к структуры не К попул относятся та комплекса Г Ядра светль небольших контрольных