

Souhrn

Mnoho experimentálních a klinických prací prokázalo, že podkorové neuronální okruhy včetně těch, jež zahrnují substantia nigra pars reticulata anterior (SNRA), jsou úzce zapojeny do kontroly propagace a ukončování záchvatů. In vivo studie na potkanech vystavených generalizovaným klonickým křečím ve flurothylovém modelu ukázaly, že utlumení GABAergního elektrického výstupu ze SNRA zvyšuje práh pro vznik záchvatů. Tyto antikonzulzní vlastnosti SNRA jsou závislé na věku a pohlaví. V naší práci jsme ke studiu GABAergní transmise použili tři věkové skupiny Sprague-Dawley potkanů (PN5-9, PN11-16 a PN25-32 dní, PN = postnatální). Studovali jsme dva typy GABAergní inhibice: a) synaptickou, která vzniká aktivací GABAA receptorů obsahující $\alpha 1$ a $\alpha 3$ podjednotky a b) tonickou, která je přenášena extrasynaptickými GABAA receptory, jež obsahují podjednotku δ . Imunohistochemicky jsme prokázali vyšší expresi $\alpha 1$ podjednotky u dospělých zvířat a samic, kdežto výskyt $\alpha 3$ podjednotky byl nejvyšší v časném stádiu vývoje a postupně klesal do 30. postnatálního dne. Vyšší zastoupení $\alpha 1$ podjednotky se odrazilo ve zrychlení kinetiky postsynaptických proudů (sIPSCs), jejich vyšší amplitudě a frekvenci. Typ α podjednotky podmiňuje citlivost GABAA receptorů k zolpidemu, který preferenčně působí přes $\alpha 1$ podjednotku. Extrasynaptická δ podjednotka byla zastoupena stejně u obou pohlaví, ale její výskyt byl signifikantně vyšší v raném vývoji a s narůstajícím věkem klesal. V souladu s tímto nálezem byla tonická GABA inhibice největší u mladých zvířat a významně klesala s věkem. Tonický proud měřený po aplikaci THIP (agonista GABAA receptorů obsahujících δ podjednotku) však nekoreloval s expresí δ podjednotky, protože nebyly překvapivě zjištěny žádné 70 věkové rozdíly ve velikosti odpovědi. Samci ve skupině PN5-9 byli k THIP citlivější než stejně staré samičky. Tonický proud vzniklý po podání muscimolu (agonista GABAA receptorů obsahující zejména $\alpha 1$ podjednotku) byl největší u nejstarší věkových skupin a u samic. Nález koreloval s expresí $\alpha 1$ podjednotky, která byla maximální u PN25-32 samic. Aplikace zolpidemu vyvolala malý tonický proud, což svědčí o tom, že také jiné než GABAA receptory obsahující δ podjednotku mohou zprostředkovat tonickou GABA inhibici. Znalost pohlavních a věkových rozdílů v GABAergní transmissi v SNRA je důležitou podmínkou pro vývoj antiepileptik na refrakterní typy záchvatů.