

## **1. A laterális hipotalamusz és a raphé magok közötti interakció szerepe az ébrenlétben**

Igazoltuk, hogy a laterális hipotalamusz GABAerg axonjainak lokális fotostimulációja az agytörzsi raphé magban ébrenlétet eredményez GABA helyi felszabadulásán keresztül, ami gátolja a lokális GABAerg neuronok aktivitását, de közvetve -valószínűleg diszinhibíció által- aktivál egyéb DR neuronokat. Vírusos nyomkövetés és in vitro ChR2-asszisztált hálózattérképezés segítségével kimutattuk, hogy az LH GABAerg neuronok egy alcsoportja monoszínaptikus kapcsolatokat alakít ki DR neuronokkal GABA<sub>A</sub>R-mediált gátló hatást gyakorolva a DR GABAerg neuronokra mind in vitro, mind pedig in vivo kísérleteinkben. A DR projektáló LH GABAerg neuronok pontos neurokémiai identitása viszont tisztázatlan maradt. Tekintettel az LH gátló neuronjai között található számos alpopulációra (Mickelsen és mtsai., 2017), ez nem egyszerű feladat.

Fontos megjegyezni, hogy az azonosított DRN GABAerg neuronok aktivitása erősen modulálódik a NREM alvás-ébrenlét átmenetek során, és az LH GABA-DR hálózat optogenetikai aktiválása elősegíti a gyors ébredést LA alatt, de nem a PA alatt. Ez az eredmény összhangban van azokkal a korábbi tanulmányokkal, amelyekben az LH GABAerg rostjainak optogenetikai stimulációja a mediális szeptumban, az LC-ben, a retikuláris talamuszmagban és a ventrolaterális preoptikus területen ébredést eredményezett (Herrera és mtsai., 2016; Venner és mtsai., 2016, 2019).

Eredményeink azt mutatják, hogy az LHGABA neuronok közvetlenül gátolják a DRGABA neuronokat, és ez valószínűleg a különböző DR neuronok gátlásának megszüntetését eredményezi. Ennek a gátlástalanításnak a pontos célpontjainak feltárása további vizsgálatokra vár, és nehéz megjósolni, tekintettel a raphe magok rendkívüli neurokémiai és fiziológiai sokféleségére (Domonkos és mtsai., 2016; Szőnyi és mtsai., 2016; Sos és mtsai., 2017). Az 5-HT neuronok aktivitásának fázisos növekedése gyorsan és kiemelkedően befolyásolhatja az agykérgi aktivitást (Lőrincz és mtsai., 2016), és így agyi állapotváltozásokhoz vezethet. A közelmúltban azonban kimutatták, hogy a DR5-HT neuronok szelektív tónusos aktiválása elősegíti az alvást, míg a burst stimuláció ébrenlétet indukál (Oikonomou és mtsai., 2019). A jelen eredmények fényében lehetséges, hogy a DR neuronok fázisos aktivitásváltozásai és azok következményei agykérgi szinten legalább részben az LHGABA neuronok aktivációjából származnak az alvás-ébrenlét átmenetek során.

Együttesen az energiaegyensúlyban és AÉC szabályzásában szerepet játszó LH képes befolyásolni a magasabb agyi funkciók szabályzásában, beleértve a jutalmazást, a impulzivitást, a hangulatot és az érzékszervi kódolást irányító DR neuronális aktivitását. Tehát az anyagcsere-állapotok és az agyi állapotok közötti kölcsönhatások lehetséges útja a két agyterület közötti kölcsönhatás.

## **2. Spontán thalamokortikális aktivitás állapotfüggése**

A thalamokortikális rendszer neuronális aktivitása jól követi az éber állatok gyors és tranzienst állapotváltozásait, amikor is aktív ébrenlét és nyugodt ébrenléti állapotok váltják egymást. Primér szenzoros kérgi területek neuronjainak spontán aktivitása, illetve szenzoros ingerekre adott válaszai és a szenzoros percepció is nagymértékben függ az agyi állapotoktól.

Ébrenlét és PA alatt alatti tónusos akcióspotenciálleadás jellemzi a thalamusz neuronjainak aktivitását, viszont alvás alatt kisüléssorozatós tüzelés jellemzi ezeket (Hirsch és mtsai., 1983). A TC neuronok aktivitásának ébrenlét alatti állapotfüggése viszont kevésbé ismert, bizonyos irodalmi adatok szerint a vizuális ingerekre adott neuronális válaszok állapotfüggőek (Niell és Stryker, 2010), de a spontán thalamikus aktivitás nem. Ennek egyik oka az ébrenlét során megfigyelhető állapotváltozások definiálása lehet: egyes tanulmányokban az aktív ébrenlétet motoros tevékenység jelenlétével, a nyugodt ébrenlétet immobilitással hozták összefüggésbe (Niell és Stryker, 2010). Kiderült viszont, hogy amíg a motoros tevékenységgel jellemezhető szakaszok mindig aktív ébrenléttel társíthatók, addig az immobilitás alatt aktív és nyugodt ébrenléti szakaszok egyaránt előfordulnak. A spontán thalamikus aktivitás állapotfüggésének hiánya valószínűleg az agyi állapotok nem megfelelően precíz definiálásának eredményei lehetnek. Ennek tisztázása érdekében éber, fejrögzített egerek azonosított thalamikus neuronjainak spontán elektromos aktivitását tanulmányoztuk szimultán látókérgi (V1) lokális mezőpotenciál regisztráció és pupilometria mellett.

Tehát az éber egerek corpus geniculatum laterale (CGL) neuronjai állapotfüggés alapján három csoportot alkotnak: fokozott ébrenlét alatt magas spontán aktivitással jellemezhető, illetve agyi állapotok által nem modulált aktivitású thalamokortikális neuronok és csökkent ébrenlét alatt magas spontán aktivitással jellemezhető CGL interneuronok csoportjait. A thalamikus neuronok tehát a különböző ébrenléti állapotokban sejt-specifikus aspektusokkal rendelkeznek.

Az állapotfüggő tüzelési ráta változásokat okozó sejtes mechanizmusok tisztázása érdekében éber, immobilizált egerek thalamokortikális neuronjaiból intracelluláris elvezetéseket végeztünk szimultán pupilometria, V1 lokális mezőpotenciál és multiunit regisztrációval. Kiderült, hogy a neuronok membránpotenciálfluktuációja korrelál a pupillaátmérő változásaival, az előbbi mintegy 5 másodperces késéssel követi az utóbbit.

Az állapotfüggés eredetét úgy vizsgáltuk, hogy a thalamikus tüzelési ráta és pupillaátmérő közötti korrelációt hasonlítottuk össze kontroll állapot illetve V1 farmakológiai inaktivációt követően. V1 inaktiváció hatására a neuronok pupilla-korrelációja csökkent. Tehát a thalamikus neuronok állapotfüggése részben a kortikothalamikus visszacsatolás következménye.

Mindezek alapján elmondhatjuk, hogy a thalamikus neuronok spontán aktivitása sejttípus specifikusan korrelál a gyors és tranziens agyi állapotváltozásokkal, az állapotfüggés során megfigyelhető tüzelési ráta változásokat membránpotenciál-változások okozzák, eredetüket tekintve pedig legalábbis részben a kortikothalamikus visszacsatolásból erednek.