

Streszczenie rozprawy doktorskiej pt. „Zmiany struktury tkanki nerwowej wywołane ogólnoustrojowym stanem zapalnym jako korelaty podatności na napady drgawkowe” autorstwa mgr Emilii Kosonowskiej.

Padaczka (epilepsja) dotyczy około 1% populacji ogólnej. Zasadniczym jej objawem są nawracające, spontaniczne napady drgawek spowodowane nadmiernymi i hipersynchronicznymi wyładowaniami grup neuronów, co prowadzi do zaburzeń emocjonalnych, świadomości i zachowania, połączonych z zaburzeniami funkcji wegetatywnych. Każdy z takich napadów zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego, co wiąże się ze stopniowo narastającymi, nieodwracalnymi zmianami funkcjonalnymi i strukturalnymi tkanki nerwowej. Niestety przynajmniej u 6 na 10 pacjentów przyczyna nawracających napadów drgawkowych nie jest znana, a dodatkowo aż 1/3 chorych cierpi na lekooporną formę napadów, co czyni leczenie takich osób dużo trudniejszym, jeśli w ogóle możliwym. Rozwój prac nad nowymi lekami przeciwpadaczkowymi dodatkowo komplikuje fakt, że wciąż nie do końca poznano mechanizmy epileptogenezy.

Ze względu na fakt, że stan zapalny może mieć z jednej strony działanie ochronne, wywołując korzystne, endogenne reakcje adaptacyjne, ale może też być pośrednią lub bezpośrednią przyczyną dysfunkcji tkanki nerwowej, jest to czynnik, na który zwraca się co raz częściej uwagę w kontekście badań nad padaczką. Sugeruje się m.in., że przebyty stan zapalny może mieć wpływ na późniejszą podatność organizmu na napady drgawkowe. Publikacje z ostatnich lat zwracają uwagę na możliwość pozytywnego wpływu przebytego wcześniej zapalenia na mózg poddany później działaniu czynników szkodliwych. Pozytywny wpływ zapalenia zaobserwowano na przykład w mózgu poddanym niedotlenieniu. Badania z ostatnich 20 lat pokazują również, że możliwe jest zmniejszenie podatności mózgu na indukowane napady drgawkowe w wyniku wcześniejszego zastosowania bodźca potencjalnie szkodliwego.

Głównym celem badań prowadzonych w ramach niniejszej pracy było zbadanie wpływu ogólnoustrojowego, krótkotrwałego stanu zapalnego o umiarkowanej intensywności, wywołanego w różnych stadiach rozwoju postnatalnego zwierząt, na ich podatność na napady drgawkowe indukowane po osiągnięciu wieku dojrzałego. Oceniano również liczebność i morfologię komórek glejowych i nerwowych w formacji hipokampa oraz w korze przedczołowej.

W opisywanym eksperymencie wykorzystano dwa modele badawcze.

- 1) Model ogólnoustrojowego stanu zapalnego wywołanego dootrzewnowym podaniem lipopolisacharydu. Zbadano wpływ przejściowego stanu zapalnego o umiarkowanej

intensywności w dwóch grupach wiekowych samców szczurów szczepu Wistar: u zwierząt 6-dniowych oraz 30-dniowych.

2) Model padaczki skroniowej wywołany przez dootrzewnowe podanie pilokarpiny. Napady drgawkowe (SE) wywołano u zwierząt 60-dniowych, gdyż w opisywanym eksperymencie szczególny nacisk położono na wykrycie długoterminowych skutków przebytego wcześniej stanu zapalnego.

Uzyskane wyniki wskazują, że przejściowy, ogólnoustrojowy stan zapalny o umiarkowanej intensywności wywołany na dwóch różnych etapach rozwoju postnatalnego szczurów indukuje długotrwałe zmiany w tkance nerwowej. Stan zapalny przebyty w 6 dniu życia wywołuje długotrwałe zmiany w morfologii komórek mikrogleju oraz w liczności interneuronów parwalbumino-pozytywnych w formacji hipokampa, natomiast przebyty w 30 dniu życia w morfologii komórek astrocytów. Po raz pierwszy udało się również wykazać, że wywołanie przejściowego uogólnionego stanu zapalnego o umiarkowanej intensywności w 30 dniu życia szczurów powoduje zmniejszenie intensywności oraz skrócenie czasu trwania aktywności drgawkowej wywoływanej 30 dni później. Dodatkowo zaobserwowano, że stan zapalny zarówno w grupie zwierząt 6-, jak i 30-dniowych indukował w tkance nerwowej stan oporności na uszkodzenia pojawiające się po przebyciu napadów drgawkowych u dorosłych zwierząt, który objawiał się mniejszym uszkodzeniem tkanki po SE oraz mniejszą aktywacją komórek glejowych.

W związku z tym stan zapalny wraz z mediatorami, które biorą udział w jego rozwoju (m.in. cytokinami prozapalnymi), okazuje się być niezwykle intrygującym czynnikiem o potencjale neuroprotekcyjnym. W odpowiednio niskim nasileniu nie powoduje uszkodzenia mózgu, wywołuje jednak długotrwałe zmiany morfologiczne w komórkach glejowych i w odpowiednich warunkach może indukować w tkance nerwowej stan oporności na uszkodzenie, który może utrzymywać się w dłużej niż do tej pory sądzono. Podobne badania mogą przyczynić się do zidentyfikowania szlaków związanych z endogenną neuroprotekcją i epileptogenezą lub pomogą znaleźć drogę działania zapobiegającą powstaniu drgawek lub zmniejszającą ich intensywność.

5-03-2018 .

2. Setkowiak - Jurek