

zrozumienia procesów podejmowania decyzji oraz ma kapitalne znaczenie dla rozwoju takich dziedzin jak psychologia eksperymentalna, psychofarmakologia czy neuroekonomia.

Neurobiologia optymizmu jest nauką stosunkowo młodą, a zarazem niezwykle prężną. Na przestrzeni ostatniej dekady dzięki interdyscyplinarnym badaniom z pogranicza neurobiologii, psychologii i nauk społecznych zdołano zidentyfikować podstawowe

substraty neuroanatomiczne i neurochemiczne optymistycznej tendencyjności poznawczej. Opracowano również behawioralne paradygmaty pozwalające na badanie zjawisk związanych z optymizmem/pesymizmem w modelach zwierzęcych. Wciąż jednak pozostaje wiele niewiadomych. Przyszłe badania pokażą czy neurobiologia optymizmu może stać się kluczem do zrozumienia i leczenia depresji.

■ Dr Rafał Rygula. Instytut Farmakologii PAN w Krakowie. E-mail: rygula@if-pan.krakow.pl.



CZY MOŻNA ZAPOBIEC ROZWOJOWI PADACZKI NABYTEJ?

Katarzyna Łukasiuk, Joanna Bednarczyk (Warszawa)

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób mózgu. Szacuje się, że na padaczkę cierpi około 1% populacji, czyli około 400 tys. osób w Polsce i około 50 mln osób na świecie. Choroba ta generuje znaczące koszty związane z leczeniem, ale także poważne koszty społeczne.

Należy podkreślić, że termin „padaczka” nie określa jednej choroby, a raczej grupę wielu chorób i syndromów o różnej etiologii, których charakterystyczną cechą są przewlekłe zaburzenia czynności mózgu powodujące występowanie nawracających napadów padaczkowych (drgawek). Padaczki klasyfikuje się w zależności od rodzaju drgawek, wzoru występowania drgawek, wieku zachorowania, wyników badania elektroencefalograficznego (EEG), wywiadu rodzinnego i niekiedy badań genetycznych. Biorąc pod uwagę czynnik etiologiczny, padaczki dzieli się na:

- idiopatyczne, w których czynnikiem wywołującym padaczkę może być czynnik genetyczny (ok. 14 % przypadków)
- objawowe, w których drgawki są skutkiem zidentyfikowanej wady lub lezji mózgu (ok. 32 % przypadków)
- kryptogenne, wykazujące cechy objawowe, ale przyczyna nie jest zidentyfikowana (ok. 54 % przypadków).

U ponad 60% pacjentów cierpiących na padaczkę przyczyna rozwoju tej choroby jest nieznana. W niektórych przypadkach udaje się ustalić, co spowodowało rozwój padaczki. Niniejszy artykuł dotyczy przede wszystkim padaczek nabytych, które rozwijają się na skutek zdarzenia jakie zaszło w życiu

pacjenta. Często przyczyną padaczki jest uszkodzenie mózgu spowodowane np. przez guzy mózgu, uraz mózgu, choroby neurodegeneracyjne, udar lub infekcje mózgu. Czynnikiem ryzyka szczególnie znacząco, bo 30-krotnie, zwiększającym szanse zachorowania na padaczkę, są poważne urazy głowy, również te będące skutkiem wypadków komunikacyjnych lub wypadków w miejscu pracy. Urazy głowy doznane przez żołnierzy na polu walki zwiększają szansę rozwoju padaczki aż 580 razy.

Najczęściej po uszkodzeniu mózgu następuje okres wolny od drgawek a do zachorowania na padaczkę dochodzi wiele miesięcy lub nawet lat po zdarzeniu. Okres między zdarzeniem, które wywołało uszkodzenie mózgu a pojawieniem się pierwszych drgawek, czyli diagnozą padaczki, nazywamy epileptogenezą. Na przykład wśród weteranów, którzy doznali urazu mózgu podczas wojny w Wietnamie, po roku od urazu zdiagnozowano padaczkę u 50%, a po 9 latach u około 90%. Ten długi okres rozwoju choroby mógłby stanowić wygodne okienko czasowe do interwencji farmakologicznej, której celem miałyby być zahamowanie rozwoju choroby. Jednak jak dotąd skuteczne strategie, które zapobiegałyby rozwojowi padaczki po urazie mózgu nie istnieją. Nie ma też metod umożliwiających stwierdzenie, którzy pacjenci z grupy podwyższonego ryzyka zachorują na padaczkę w przyszłości. W leczeniu stosowane są jedynie terapie objawowe, zapobiegające drgawkom występującym już po zdiagnozowaniu padaczki. Niemniej w wielu laboratoriach prowadzone są badania mające na celu

zaprojektowanie terapii zapobiegających rozwojowi padaczki. Poniżej opiszemy takie próby.

Co się dzieje w mózgu podczas rozwoju padaczki nabytej?

Uszkodzenie mózgu poprzez uraz głowy, udar, krwawienie wewnątrzczaszkowe, infekcję, czy stan padaczkowy (drgawki trwające dłużej niż 30 min.), zapoczątkowuje szereg patologicznych zmian w strukturze i funkcjonowaniu mózgu, które w efekcie prowadzą do zwiększenia pobudliwości mózgu i pojawienia się drgawek. Choć opisano liczne zjawiska zachodzące w mózgu po urazie, nie jest jasne, które z nich są przyczyną rozwoju choroby.

Jednym ze skutków uszkodzenia mózgu jest utrata neuronów, czyli neurodegeneracja, obserwowana zarówno u pacjentów cierpiących na padaczkę, jak i w modelach doświadczalnych padaczki u zwierząt (Rycina 1). Charakterystyczną cechą padaczki skroniowej, jednej z najczęstszych padaczek u dorosłych, jest utrata neuronów w hipokampie. Neurodegenerację obserwuje się również w innych obszarach mózgu: ciele migdałowatym, korze śródwęchowej, korze gruszkowatej, wzgórzu czy podwzgórzu. Z badań z wykorzystaniem zwierząt wynika, że śmierć neuronów zachodzi nie tylko bezpośrednio po uszkodzeniu, ale również później, nawet po diagnozie padaczki. Istnieją dowody, że utrata niektórych populacji neuronów powoduje zaburzenie działania sieci neuronalnych, co prowadzi do obniżenia progu drgawkowego i ułatwienia generowania drgawek. Dlatego sugerowano, że neuroprotekcja mogłaby być jedną z metod zapobiegania rozwojowi padaczek nabytych.

Poza utratą neuronów, po urazach mózgu obserwuje się uszkodzenie aksonów, które utrzymuje się przez długi czas po urazie. Znaczenie uszkodzenia aksonów w procesie epileptogenezy nie jest jasne.

W mózgu oprócz neuronów znajdują się komórki glikowe: między innymi astrocyty i mikroglej. Po urazie ulegają one aktywacji i mogą uczestniczyć w procesie epileptogenezy (Ryc. 1). W normalnym mózgu astrocyty spełniają funkcje odżywcze, biorą udział w regulacji poziomu potasu i stężenia neuroprzekazników w synapsach, w tym neuroprzekaznika pobudzającego, glutaminianu. Ponadto syntetyzują i wydzielają wiele cząsteczek, w tym proteazy i cząsteczki prozapalne. Zaburzenia i zmiany w działaniu astrocytów mogą powodować zaburzenia przekazywania synaptycznego i w efekcie prowadzić do drgawek. Astrocyty mogą też wytworzyć bliznę glikową, która utrudnia wrastanie naczyń krwionośnych i aksonów w uszkodzone obszary mózgu.

Mikroglej, podobnie jak astrocyty, ulega aktywacji w odpowiedzi na uraz mózgu. Działanie aktywowanego mikrogleju w sytuacji patologicznej może być zarówno szkodliwe jak i korzystne. Komórki mikrogleju usuwają pozostałości komórek z obszarów, które uległy zniszczeniu. Wydzielają też szereg substancji, między innymi cząsteczki prozapalne, proteazy i czynniki wzrostowe. Niektóre z nich, takie jak interleukina 1, interleukina 6, TNF- α (czynnik nekrozy nowotworów alfa), proteazy czy tlenek azotu, są szkodliwe dla neuronów. Inne, np. TGF- β (transformujący czynnik wzrostu beta), BDNF (mózgopochodny czynnik wzrostu nerwów), neurotrofina 3 (NT3) i czynnik wzrostu nerwów (NGF) mogą mieć działanie neuroprotektoryjne.

Jednym ze zjawisk obserwowanych w odpowiedzi na bodziec uszkodzający w zwierzęcych modelach padaczki jest wzmożona produkcja neuronów w zakręcie zębatym hipokampa, tzw. neurogeneza dorosłych. Część nowopowstałych w wyniku urazu neuronów mózgu umiera. Pozostałe wykazują nieprawidłowe cechy, np. migrują w nietypowe miejsca, mają nietypową morfologię lub tworzą nieprawidłowe połączenia z innymi neuronami. Rola nieprawidłowej neurogenezy w rozwoju padaczki, szczególnie u ludzi nie jest jasna.

Częstym zjawiskiem obserwowanym po urazie mózgu u pacjentów i w modelach doświadczalnych padaczki u zwierząt jest rozszczelnienie bariery krew-mózg kontrolującej wymianę substancji między krwią a mózgiem. W przypadku jej rozszczelnienia dochodzi do niekontrolowanego napływu szkodliwych substancji do mózgu. Jedną z takich substancji jest albumina (białko występujące w osoczu krwi), która po przedostaniu się do mózgu gromadzi się w komórkach i może powodować zarówno śmierć neuronów, jak i wystąpienie drgawek. Uszkodzenie bariery krew-mózg skutkuje także zaburzeniami w dostarczaniu substancji odżywczych do mózgu i usuwaniu toksycznych metabolitów, nieprawidłową regulację stężeń jonów i wydzielania białek oraz innych cząsteczek aktywnych. Zaburzenia te mogą wpływać na aktywność neuronów i w efekcie zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia drgawek.

W ostatnich latach duże zainteresowanie badaczy wzbudziły mechanizmy immunologiczne i rola cząsteczek zaangażowanych w reakcję zapalną. Wiadomo, że bodźce uszkodzające mózg i wywołujące epileptogenezę powodują zwiększenie w mózgu ekspresji interleukin, chemokin, TNF- α , TGF- β , receptorów Toll-podobnych, cyklooksigenazy czy prostaglandyn. Modulowanie reakcji zapalnej i manipulowanie aktywnością czynników zaangażowanych

w mechanizmy immunologiczne są wykorzystywane w poszukiwaniu nowych terapii zapobiegających rozwojowi padaczki po urazie.

Podczas epileptogenezy obserwuje się zmiany w morfologii neuronów. Aksony neuronów w wielu strukturach mózgu rozrastają się w nieprawidłowy sposób. Dendryty natomiast charakteryzują się zmniejszoną liczbą rozgałęzień lub ich nieprawidłową morfologią, zmniejszoną liczbą kolców dendrytycznych oraz zmianami w ich morfologii. W rezultacie tworzą się nieprawidłowe połączenia między neuronami i dochodzi do wytworzenia nadmiernie pobudliwej sieci neuronalnej.

Jednym z postulowanych mechanizmów epileptogenezy są kanałopatie, czyli zmiany w ekspresji, lokalizacji lub funkcji kanałów lub receptorów błonowych zlokalizowanych w błonach komórkowych neuronów i komórek gładkich. Opisano wiele tego typu zmian zachodzących w następstwie uszkodzenia mózgu. Ponieważ kanały i receptory uczestniczą w regulacji aktywności elektrycznej komórek, zaburzenia w ich funkcjonowaniu mogą prowadzić do zwiększenia pobudliwości sieci neuronalnych i w rezultacie do drgawek.

Powyższy, pobieżny opis najbardziej charakterystycznych zmian zachodzących w mózgu po urazie wskazuje, że procesy patologiczne towarzyszące epileptogenezie są różnorodne i niezwykle złożone. Pojawia się pytanie, czy wpływając na te mechanizmy możliwe jest zapobieżenie epileptogenezie, lub co najmniej zmodyfikowanie jej przebiegu w taki sposób, żeby padaczka była mniej uciążliwa?

Założenia terapii przeciwepileptogennej w padaczce objawowej

Jak dotąd nie istnieją metody zapobiegania rozwojowi padaczki u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na skutek urazu mózgu. Potencjalnie terapia taka mogłaby mieć na celu zapobieganie powstaniu lub zmniejszenie intensywności urazu. Niemniej wtedy interwencja musiałaby nastąpić przed, w trakcie lub krótko po urazie, co byłoby niemożliwe lub trudne do osiągnięcia w praktyce. Dlatego pożądane byłoby opracowanie takiej metody zapobiegania rozwojowi padaczki, która hamowałaby epileptogenezę w trakcie jej trwania, prowadząc do zahamowania rozwoju, lub przynajmniej złagodzenia objawów choroby. Należy podkreślić, że zaprojektowanie doświadczeń umożliwiających odróżnienie wpływu interwencji na proces epileptogenezy od wpływu na bodziec uszkodzający nie jest łatwe i może wymagać wykorzystania różnych schematów doświadczeń

w różnych modelach zwierzęcych. Biorąc pod uwagę, że wiele zjawisk, zachodzących zarówno równocześnie jak i sekwencyjnie, uczestniczy w zmianach w mózgu prowadzących do zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia drgawek, możliwe, że skuteczna terapia będzie wymagała wielu różnych interwencji w zależności od etapu epileptogenezy.

Kluczowe dla projektowania i testowania nowych terapii jest użycie zwierzęcych modeli doświadczalnych przypominających rozwój padaczki u ludzi. W modelach takich, po zaindukowaniu epileptogenezy przez bodziec uszkodzający, powinien pojawić się okres pozbawiony drgawek trwający co najmniej wiele dni lub tygodni, który kończy się wystąpieniem spontanicznych, nieprovokowanych drgawek lub obniżeniem progu drgawkowego (czyli ułatwionym wywoływaniem drgawek u zwierząt doświadczalnych). Opracowano wiele takich modeli, które, mimo że nie są doskonałe, umożliwiają testowanie nowych terapii. Różnią się one między sobą etiologią, obrazem neuropatologii, długością okresu wolnego od drgawek, obecnością spontanicznych drgawek oraz skutkami behawioralnymi. Najwięcej danych zgromadzono z użyciem modeli, w których epileptogeneza zapoczątkowana jest przez stan padaczkowy (długotrwałe drgawki) wywołany drażnieniem elektrycznym wybranych struktur mózgu (np. hipokamp lub ciało migdałowe) lub substancjami chemicznymi wywołującymi drgawki (kwas kainowy, pilokarpina). Coraz częściej używa się modeli traumatycznego uszkodzenia mózgu, w których uszkodzenia dokonuje się w sposób kontrolowany za pomocą specjalnych urządzeń. Modele takie są szczególnie użyteczne, ponieważ traumatyczne uszkodzenie mózgu jest częstą przyczyną zachorowania na padaczkę u ludzi.

Próby opracowania terapii przeciwepileptogennej

Pierwszymi substancjami testowanymi w celu zapobieżenia rozwojowi padaczki np. po traumatycznym uszkodzeniu mózgu, były leki przeciwpadaczkowe. Przeprowadzono szereg badań klinicznych, w których testowano m.in. fenytoinę, fenobarbital, karbamazepinę i kwas walproinowy. Nie zaobserwowano jednak żadnego korzystnego wpływu podawania tych leków u pacjentów okresie epileptogenezy. Nie wykazano również przeciwepileptogennego działania leków przeciwpadaczkowych u dorosłych gryzoni. Pewien korzystny wpływ nowych leków przeciwpadaczkowych (etosuksymidu i lewetiracetamu) na obraz choroby zaobserwowano jedynie po podaniu leków młodocianym zwierzętom w genetycznych modelach padaczki u gryzoni.

Interesującą obserwacją było, że substancja o działaniu prodrógawkowym, atipamezol (antagonista receptorów α -noradrenergicznych) może częściowo hamować rozwój padaczki gdy jest podawana w okresie epileptogenezy u szczurów. Inne substancje o działaniu prodrógawkowym są obecnie testowane w modelach zwierzęcych.

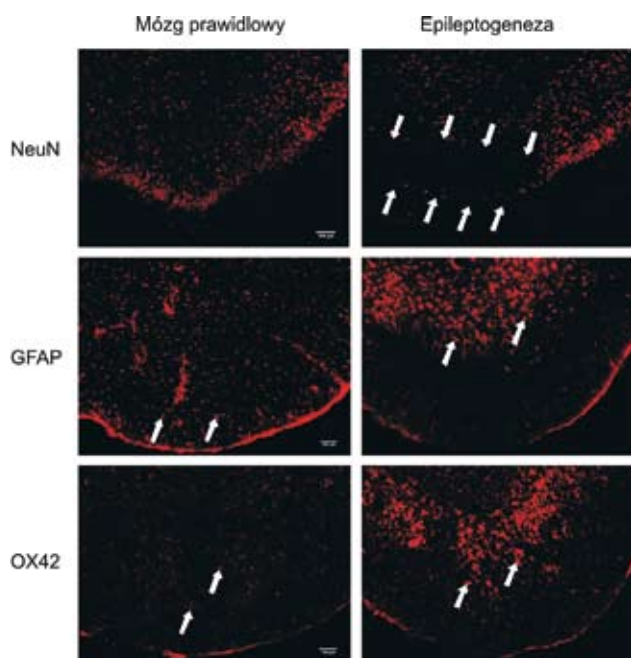
Ponieważ jedną z patologii towarzyszącą padaczce, zarówno u ludzi, jak i w modelach zwierzęcych, jest neurodegeneracja, oczywistymi kandydatami do terapii zapobiegających rozwojowi padaczki były leki neuroprotektoryjne o różnym mechanizmie działania. Wbrew oczekiwaniom, nawet znacząca neuroprotekcja osiągnięta za pomocą MK-801, antagonisty receptorów NMDA, podanego 90 min po stanie

padaczkowym u szczura nie zapobiega rozwojowi padaczki i pojawieniu się spontanicznych drgawek.

Kolejną strategią testowaną w poszukiwaniu terapii przeciwepileptogennej było zastosowanie leków przeciwzapalnych. Badania z wykorzystaniem inhibitorów cyklooksygenazy 2, enzymu odpowiedzialnego za syntezę prostaglandyn, przyniosły sprzeczne wyniki. Wykazano, że colekosyb podany po stanie padaczkowym u szczurów powoduje zmniejszenie częstotliwości drgawek. Nie zaobserwowano takiego efektu po podaniu parekoksylu ani SC58236.

Mimo zniechęcających wyników wielu badań istnieją dowody na to, że skuteczne działanie przeciwepileptogenne jest możliwe. Na razie dowody takie pochodzą jedynie z badań w modelach zwierzęcych. Ciekawym podejściem było zastosowanie hipotermii po traumatycznym uszkodzeniu mózgu, które zapobiegło rozwojowi padaczki u szczurów. Obecnie prowadzona jest próba kliniczna z użyciem hipotermii u pacjentów w stanie padaczkowym, niemniej wyniki nie są jeszcze dostępne i nie wiadomo, czy ta terapia okaże się skuteczna u ludzi. Innym przykładem sukcesu jest zahamowanie działania BDNF (neurotrofyny zaangażowanej w przeżywalność neuronów a także w plastyczność neuronalną, również tę nieprawidłową) poprzez zahamowanie funkcjonowania jej receptora TrkB, które zapobiegło rozwinięciu się padaczki po stanie padaczkowym u myszy. Ze względu na brak inhibitora TrkB, który mógłby być użyty u ludzi, ta terapia nie była testowana w klinice.

Przypuszcza się, że padaczki nabyte będą stanowiły coraz większe obciążenia dla społeczeństwa. W związku ze starzeniem się społeczeństwa można przypuszczać, że padaczki będące efektem typowych urazów (wypadki komunikacyjne, wypadki przy pracy) będą coraz częstsze. Zapobieganie rozwojowi padaczki w okresie epileptogenezy, przed pojawieniem się pierwszych drgawek jest ważnym celem. Biorąc pod uwagę dotychczasowy brak sukcesów w zapobieganiu padaczki, wydaje się że osiągnięcie tego celu wymagać będzie zdobycia pogłębionej wiedzy na temat mechanizmów epileptogenezy, która umożliwi wytypowanie nowych punktów uchwytu dla terapii przeciwepileptogennej.



Ryc. 1. Neurodegeneracja i glioza w korze gruszkowatej podczas epileptogenezy w modelu padaczki wywołanej stanem padaczkowym u szczura. *A1, B1, C1* – mózg prawidłowy; *A2, B2, C2* – mózg szczura 14 dni po stanie drógawkowym wywołanym drażnieniem ciała migdałowatego. *A1-2* – skrawki mózgu wybarwione metodą immunohistochemiczną z użyciem przeciwciała skierowanego przeciwko białku NeuN, będącemu specyficznym markerem neuronów; jądra neuronów wybarwione są na czerwono; strzałki w panelu A2 wskazują obszar neurodegeneracji charakteryzujący się zmniejszoną liczbą neuronów. *B1-2* – skrawki mózgu wybarwione metodą immunohistochemiczną z użyciem przeciwciała skierowanego przeciwko białku GFAP, będącemu specyficznym markerem astrocytów; strzałki wskazują pojedyncze komórki wybarwione na czerwono; astrocyty na panelu B2 charakteryzują się zmienioną morfologią i zwiększoną ekspresją GFAP, świadczącą o aktywacji astrocytów. *C1-2* – skrawki mózgu wybarwione metodą immunohistochemiczną z użyciem przeciwciała skierowanego przeciwko białku OX42, będącemu specyficznym markerem mikrogleju; strzałki wskazują pojedyncze komórki wybarwione na czerwono; komórki mikrogleju na panelu C-2 charakteryzują się zmienioną morfologią i zwiększoną ekspresją OX42, świadczącą o aktywacji.