

Streszczenie rozprawy doktorskiej

„Aktywacja bariery krew-mózg w padaczce – dynamika ekspresji markerów bariery krew-mózg po napadach padaczkowych.”

Autor: mgr Agnieszka Cudna

Neurozapalenie może być jednym z czynników powodujących nieprawidłowe wyładowania w komórkach nerwowych jak również uszkodzenie bariery krew-mózg. Zaburzenia w obrębie bariery krew-mózg mogą prowadzić zarówno do wzrostu pobudliwości neuronalnej jak i nasilić trwający stan zapalny, poprzez przesiąkanie albumin i napływ leukocytów. Konsekwencja tych zmian jest samonapędzający się mechanizm, powodujący kolejne napady padaczkowe.

Celem pracy było zbadanie zmian w ekspresji markerów związanych z barierą krew mózg, u pacjentów z rozpoznaną padaczką. Przebadanych zostało 50 pacjentów z napadami toniczno-klonicznymi hospitalizowanych w II Klinice Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Grupę kontrolną stanowili pacjenci hospitalizowani z powodu innych nie zapalnych chorób, bez cech infekcji oraz zdrowi ochotnicy. Pacjenci mieli pobieraną trzy krotnie próbkę krwi: 1h, 24h i 72h po napadach, w celu prześledzenia dynamiki zmian badanych markerów. Metodą ELISA zostały zbadane:

1. Markery aktywacji komórek śródbłonna – sICAM-1, selektyny P i E.
2. Markery uszkodzenia śródbłonna – trombospondulina.
3. Markery zwiększonej przepuszczalności bariery krew-mózg – metaloproteinaza -9, metaloproteinaza -2, S100b.
4. Inhibitory metaloproteinaz – tkankowe inhibitory metaloproteinaz -1 i -2, trmbospondyny -1 i -2, α 2-makroglobulina.

Markery aktywacji komórek śródbłonna (sICAM-1 i P-selektyna), były podwyższone w 1 godzinie po napadach padaczkowych, oraz w 72 godzinie (E-selektyna). Poziom markerów związanych ze wzmożoną przepuszczalnością bariery krew-mózg był zwiększony w 1 godzinie po napadach padaczkowych (MMP-9, MMP-2, S100B). Podwyższony poziom utrzymywał się przez dobę (MMP-9), a następnie wracał do poziomu kontrolnego. Poziom swoistych inhibitorów metaloproteinaz był podwyższony w 24 i 72h po napadzie padaczkowym (TIMP-1) oraz w 1h i 24h (TIMP-2). Nieswoiste inhibitory metaloproteinaz

TSP-1 i TSP-2 wykazywały obniżenie poziomu w 1h po napadach padaczkowych, zaś poziom A2M był wyższy w stosunku do kontroli w 72h.

Wyniki prezentowanej pracy wskazują na aktywację komórek śródbłonna i wzrost przepuszczalności bariery krew-mózg po napadach padaczkowych. Zmiany w ekspresji inhibitorów zarówno swoistych jak i nie swoistych, wskazują na uruchomienie procesów naprawczych bariery krew-mózg i poprawę jej szczelności. Wiek, płeć, etiologia padaczki oraz czas trwania choroby nie wpływają na zmiany ekspresji badanych markerów.

The summary of doctoral dissertation

"Activation of the blood-brain barrier in epilepsy - the dynamics of expression of blood-brain barrier markers after epileptic seizures."

Author: Agnieszka Cudna MSc

Neuroinflammation may be one of the factors causing irregular discharges in nerve cells and damage to the blood-brain barrier. Disorders within the blood-brain barrier can lead to increased neuronal excitability and intensification of ongoing inflammation, by albumins penetration and influx of leukocytes. The consequence of these changes is the self-propelling mechanism that causes further epileptic seizures.

The aim of the study was to examine changes in the expression of markers associated with the blood-brain barrier in patients with diagnosed epilepsy. We examined 50 patients with tonic-clonic seizures hospitalized in the II Department of Neurology at the Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw. The control group consisted of patients hospitalized for other non-inflammatory diseases, without evidence of infection and healthy volunteers. Patients had a blood sample taken three times: 1h, 24h and 72h after seizures, in order to follow the dynamics of the changes of the markers under study. The ELISA method was used to examine:

1. Markers of activation of endothelial cells - sICAM-1, selectin P and E.
2. Markers of endothelial damage - thrombomodulin.
3. Markers of increased blood-brain barrier permeability - metalloproteinase -9, metalloproteinase -2, S100b.
4. Inhibitors of metalloproteinase - tissue inhibitors of metalloproteinases -1 and -2, of trmbospondins -1 and -2, α 2-macroglobulin.

Markers of endothelial cell activation (sICAM-1 and P-selectin) were increased at 1 hour after epileptic seizures and at 72 hours (E-selectin). The level of markers associated with increased permeability of the blood-brain barrier was increased also 1 hour after epileptic seizures (MMP-9, MMP-2, S100B). The elevated level was maintained for 24 hours only for MMP-9 and then returned to the control level. The levels of specific metalloproteinase inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 were increased in 24 and 72 hours after epileptic seizure and in 1h and 24h, respectably. The level of non-specific metalloproteinase inhibitors TSP-1 and TSP-2 was decrease in 1h after epileptic seizures and the level of A2M increased in 72h.

The results of the present study indicate the activation of endothelial cells and the increase in the permeability of the blood-brain barrier after epileptic seizures. Changes in the expression of both specific and non-specific inhibitors indicate the initiation of repair processes of the blood-brain barrier and improvement of its tightness. Age, gender, etiology of epilepsy and duration of the disease do not affect the changes in the expression of the tested markers.