

Abstrakt

Perinatální inzult může vést k trvalému poškození vyvíjejícího se mozku a rozvoji epilepsie. Epileptický status (SE) v perinatálním období vede s odstupem ke zvýšení excitability hipokampu. Funkční a strukturální změny hipokampu jsou podkladem epileptogeneze, procesu vedoucímu k manifestaci temporální epilepsie (TLE). Významnou roli v patogenezi TLE hraje adenosin. Adenosin zajišťuje antikonvulzivní účinek prostřednictvím adenosinových A1 receptorů (A1R). Koncentrace adenosinu podléhá regulaci působením enzymu adenosinkinázy (ADK), která se vyskytuje ve dvou isoformách - ADK-L a -S. Hlavním cílem disertační práce je objasnit souvislost změny excitability hipokampu a exprese A1R a ADK v rámci přirozeného vývoje mozku a po působení SE. Aplikace A1R agonisty 2-chloro-N6-cyclopentyladenosinu (CCPA) a inhibitoru ADK 5-iodotubercidinu (5-ITU) ovlivňuje antikonvulzivní účinek, který se mění s ohledem na změny exprese A1R a ADK. Po navození LiCl-pilocarpinového SE byla studována excitabilita hipokampu pomocí modelu hipokampálních následných výbojů (ADs). Výsledky byly korelovány se změnami exprese A1R a ADK. Krátce po vyvolání SE bylo prokázáno snížení excitability hipokampu, v delším odstupu se měnil v hyperexcitabilitu spojenou s rozvojem spontánních epileptických záchvatů. V průběhu vývoje dochází ke zvyšování exprese ADK-S, exprese ADK-L se nemění. Po SE dochází ke snížení exprese ADK-L a poté stoupá, u ADK-S je to naopak. Exprese A1R klesá od 10. dne vývoje. Aplikace 5-ITU vede k výraznému snížení excitability hipokampu, současně i k poklesu incidence epileptických záchvatů po SE. Aplikace CCPA rovněž souvisí s poklesem excitability hipokampu v průběhu ontogeneze. Vývojové změny exprese A1R a ADK významně ovlivňují excitabilitu hipokampu a tím se mohou podílet na rozvoji epilepsie. Farmakologické ovlivnění A1R a ADK s vhodným načasováním aplikace tak představuje nové možnosti léčby i prevence epilepsie.