

Difúze neuroaktivních látek v CNS je ovlivněna velikostí a geometrickým uspořádáním extracelulárního prostoru (ECP). Prokázali jsme změny difúzních parametrů spolu se změnami extracelulárních koncentrací energetických metabolitů a glutamátu u dvou patologických stavů, u kterých dochází k výrazným změnám ve velikosti ECP – u kombinované hypoxie/ischémie a při status epilepticus (SE).

Naše práce ukázala časový průběh změn difúzních parametrů i koncentrací glukózy, laktátu, poměru laktát/pyruvát a glutamátu při hypoxii/ischémii i při následném obnovení krevního zásobení. Zjistili jsme, že časový průběh změn velikosti ECP negativně koreloval se změnami v koncentraci extracelulárního glutamátu. Ukázali jsme, že v důsledku snížení velikosti ECP je druhotně zvýšená koncentrace neurotoxických látek, které spolu se zhoršenou difúzí látek v ECP při cytotoxickém edému zřejmě prohlubují funkční poruchu a následně i strukturální poškození mozku.

V modelu pilokarpinem vyvolaného SE naše výsledky detailně ukazují změny velikosti difúzních parametrů, extracelulární koncentrace K^+ , energetických metabolitů a glutamátu před začátkem, při zahájení i během prvních hodin šíření SE. Ukázali jsme, že zvýšení neuronální aktivity působením pilokarpinu zvýší vyplavování K^+ do ECP a vede k zmenšení velikosti ECP. Ukázali jsme, že když se velikost objemové frakce ECP sníží z 19 % na 15 %, začnou se objevovat první epileptické výboje. Zmenšení objemu ECP způsobuje zvýšení extracelulárních koncentrací metabolitů se všemi negativními důsledky pro nervovou tkáň a zřejmě se tak přímo podílí na spuštění epileptické aktivity. Doba od začátku změn velikosti ECP do vzniku prvních výbojů představuje možné terapeutické okno, kdy by vhodná intervence mohla zabránit vzniku a rozvoji epileptické aktivity.